

THESIS

MUNICH

1967

**Über Röntgenstrukturanalysen
und Lösbarkeitsuntersuchungen von
Harnsäure sowie Harnsäuresteinen der
harnleitenden Wege**

Hannelore Herrig

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
SUNNYVALE, CALIFORNIA

AUS DER UROLOGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: weiland Prof. Dr. F. May

Über Röntgenstrukturanalysen und
Lösbarkeitsuntersuchungen von
Harnsäure sowie Harnsäuresteinen
der harnleitenden Wege

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hannelore Herrig

München

München 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. Dr. E. MATOUSCHEK

Mitberichterstatter: Prof. Dr. F. MAY

Dekan: Prof. Dr. M. KIESE

Tag der mündlichen Prüfung: 4. 7. 1967

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

I.	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
II.	DIE HARNSÄURE	
	1. Chemische Eigenschaften der Harnsäure	3
	2. Physikalische Eigenschaften der Harnsäure	4
	3. Kristallographie der Harnsäure	6
III.	DIE HARNSÄURESTEINE	
	1. Chemische Zusammensetzung der Harnsäuresteine	9
	2. Morphologie der Harnsäuresteine	15
	3. Kristallographie der Harnsäuresteine	16
IV.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	
	A. Methodik	24
	1. Schliffpräparate von Harnsäuresteinen	25
	2. Chemische Analyse von Harnsäuresteinen	25
	3. Versuchsanordnung zur Röntgenstrukturanalyse von Harnsäure und Harnsäuresteinen	28
	4. Lösbarkeitsuntersuchungen von Harnsäure und Harnsäuresteinen	34
	B. Eigene Untersuchungsbefunde	
	1. Ergebnisse der Röntgenaufnahmen und Schliff- präparate der Harnsäuresteine	38
	2. Ergebnisse der qualitativ chemischen Analyse der Harnsäuresteine	39
	3. Ergebnisse der Röntgenstrukturanalyse von Harnsäure und Harnsäuresteinen	39
	4. Ergebnisse der Lösbarkeitsuntersuchungen von Harnsäure und Harnsäuresteinen	53
V.	ZUSAMMENFASSENDE DARSTELLUNG UND DISKUSSION DER ERGEBNISSE	68
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	84
VII.	LITERATURVERZEICHNIS	86

Abkürzungen und Zeichen, die in der vorliegenden Arbeit verwendet wurden:

ÅE = Ångström-Einheit: $1 \text{ Å} = 10^{-8} \text{ cm}$

c = Konzentration

calc. = calculated: errechnet

d = Netzebenenabstand

D = Dichte

θ = BRAGGScher Winkel

kV = Kilovolt

λ = Wellenlänge

$\bar{M}$ = Mittelwert

m = molar

mA = Milliampere

MKG = Molekulargewicht

mMol = Millimol

n = normal

obs. = observed: experimentell gefunden

s. h. = selbst hergestellt

us = unsichtbar

$\cong$ = entspricht

$\neq$ = ungleich

$>$ = größer als

$<$ = kleiner als

$\sim$ = ungefähr, in etwa

I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Das Steinleiden, eines der ältesten bekannten Leiden der Menschheit, beschäftigte schon die alten Kulturvölker in Ägypten, Indien und China. Wenngleich auch einzelne Teilursachen gefunden wurden, die eine Steinbildung auslösen können, so ist über die eigentliche Ätiologie des Harnsteinleidens bisher nichts Genaues bekannt. Besonderes Interesse galt seit altersher der Aufklärung der Ätiologie anorganischer Steinbildungen, während experimentelle Arbeiten über die Entstehungsursache von Harnsäure-, Cystin- und Xanthinsteinen kaum vorliegen. Von BIBUS und anderen Autoren wurde aber gerade in den letzten Jahren auf die Zunahme der Harnsäuresteinbildungen hingewiesen.

Als wichtiger pathogenetischer Teilfaktor wurde für fast alle Harnsäuresteinträger ein Harn- p_H von 5.5 und darunter festgestellt. (ATSMON et al. 1963, BADENOCH 1960, BOSHAMER 1961.) Es ist bekannt, daß die Löslichkeit der Harnsäure eine starke p_H -Abhängigkeit zeigt und mit fallendem p_H -Wert in steigendem Maße abnimmt. Die Hyperuricämie scheint für die Harnsäuresteinbildung allein auch nicht den entscheidenden Faktor darzustellen, da einmal nur etwa 5.3 - 14.0 % Gichtkranke an Harnsäuresteinen erkranken (ATSMON et al. 1960) und zum anderen unter allen Harnsäuresteinträgern der Anteil der Patienten mit erhöhtem Harnsäurespiegel im Blutserum nur 37 % beträgt (ARMSTRONG und GREENE 1953). Auch die vermehrte Ausscheidung der Harnsäure mit dem Urin kann nicht als sicherer pathogenetischer Faktor gewertet werden, da die Harnsäureausscheidung bei Harn-

säuresteinträgern derjenigen bei Gesunden entspricht.

Das unterschiedliche klinische Verhalten der Harnsäuresteine veranlaßte uns, die vorliegenden röntgenographischen Untersuchungen durchzuführen. Es hat sich nämlich gezeigt, daß nach Behandlung mit EISENBERG'scher Lösung - ein Gemisch aus Zitronensäure und Natrium- und Kaliumcitrat - sich ein Teil der Konkreme auf löste, während ein anderer Teil unverändert blieb. Auch hörte bei einem Teil der mit EISENBERG'scher Lösung behandelten Patienten die Rezidivsteinbildung auf, während ein anderer Anteil von Patienten nach wie vor Harnsäuresteine produzierte. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch BIBUS (1960, 1962), der die Auflösung von Harnsäuresteinen nach mehrwöchiger Einnahme des Saftes von täglich zwei bis drei Zitronen röntgenologisch belegen konnte.

Dieses verschiedene klinische Verhalten weckte in uns die Vermutung, daß der Grund hierfür im wesentlichen auf der Kristallstruktur des Konkrementes selbst beruhe. Wir haben deshalb neben röntgenstrukturanalytischen Untersuchungen an der selbst hergestellten monoklinen und orthorhombischen Form der Harnsäure auch Untersuchungen an Harnsäuresteinen durchgeführt, die entweder operativ entfernt worden oder aber spontan abgegangen waren.

II. DIE HARNSÄURE

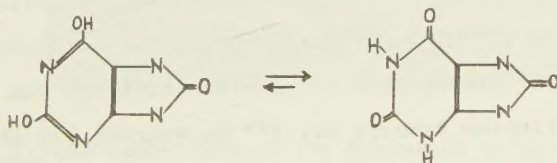
1. Chemische Eigenschaften der Harnsäure

Die Harnsäure wurde erstmals 1776 gleichzeitig von SCHEELE und BERGMANN in Blasensteinen und im Harn entdeckt. Sie kommt in kleinen Mengen im Organismus des Menschen und der Säugetiere vor. Ihr Gehalt im Blutserum beträgt im Mittel 4.8 mg %, die tägliche Ausscheidung durch die Niere beläuft sich auf 528 mg (Documenta GEIGY 1960).

Als sauerstoffhaltiges Stoffwechselprodukt hat die Harnsäure besonders bei den Reptilien und Vögeln eine große Bedeutung, wo sie durch Eiweißabbau gebildet und zu rund 90 % als Ammoniumurat ausgeschieden wird (RÖMPP 1962). Sie stellt hier das Hauptausscheidungsprodukt der stickstoffhaltigen Substanzen dar.

Während beim Menschen und bei den Primaten die Fähigkeit verloren gegangen ist, Harnsäure, das Endprodukt des Purinstoffwechsels, durch das Ferment Uricase weiter abzubauen, geht bei den übrigen Säugetieren der Abbau der Harnsäure durch enzymatische Oxydation weiter zu Allantoin.

Harnsäure, $C_5H_4O_3N_4$, hat die chemische Bezeichnung 2, 6, 8-Trioxypurin und liegt in zwei tautomeren Formen vor:



Nach KARRER (1959) soll unter den tautomeren Formen die Carbonylform sehr stark überwiegen, wie aus dem Absorptionsspektrum hervorgeht.

Harnsäure ist widerstandsfähig, aber nicht unempfindlich gegen den hydrolisierenden Einfluß von Säuren und Laugen und gegenüber Reduktionsmittel. In saurer und alkalischer Lösung wird sie von Oxydationsmitteln leicht angegriffen. Als schwache Säure bildet die Harnsäure zwei Reihen von Salzen: saure und neutrale Urate.

Der Nachweis der Harnsäure erfolgt durch die Murexidprobe. Diese ist aber nicht spezifisch, da sie bei vielen anderen Purinkörpern sowie den Salzen der Harnsäure auch positiv ausfällt. Neuerdings wird der spezifische Nachweis der Harnsäure enzymatisch durch die Uricase-Reaktion erbracht.

2. Physikalische Eigenschaften der Harnsäure

Harnsäure ist ein weißes kristallisiertes Pulver ohne Geruch und Geschmack, das sich nach RÖMPP (1962) beim Erhitzen über 400° C unter Abgabe von giftigem Cyanwasserstoff zersetzt ohne zu schmelzen. Das Molekulargewicht der Harnsäure beträgt 168.11, ihre Dichte 1.851 [g/cm³] (RINGERTZ 1965). Harnsäure löst sich in Wasser sehr schwer, ist in Alkohol, Äther, Ammoniak und Chloroform unlöslich, leichter löslich in Laugen und organischen Basen. Nach NORTON et al. (1954) lösen sich bei 30.2° C 5.1 mg Harnsäure in 100 ml destillierten Wassers bei einem p_H von 5.21. GUDZENT (1908) fand den Löslichkeitswert von 6.49 mg pro 100 ml destillierten Wassers bei 37° C, während HIS und PAUL (1900) einen Wert von 2.54 mg pro 100 ml destillierten Wassers bei 18° C angaben. Diese Ergebnisse stimmen im allgemeinen überein mit denen von NETTER (1959), nach dem sich bei

18° C 2.35 mg % Harnsäure lösen.

Die Löslichkeit der Harnsäure ist im wesentlichen p_H -abhängig. Bei niedrigem p_H liegt die Harnsäure fast nur als undissoziierte Säure vor, während sie im Blut bei einem p_H von 7.35 bis 7.43 (Documenta GEIGY 1960) als Urat erscheint, da das Salz in diesem physiologischen p_H -Bereich bei 37° C eine 43fache größere Löslichkeit aufweist als die undissoziierte Säure. Abbildung 1 zeigt die Löslichkeitskurve der Harnsäure in Abhängigkeit vom p_H -Wert, zusammengestellt nach den Ergebnissen von NORTON et al. (1954).

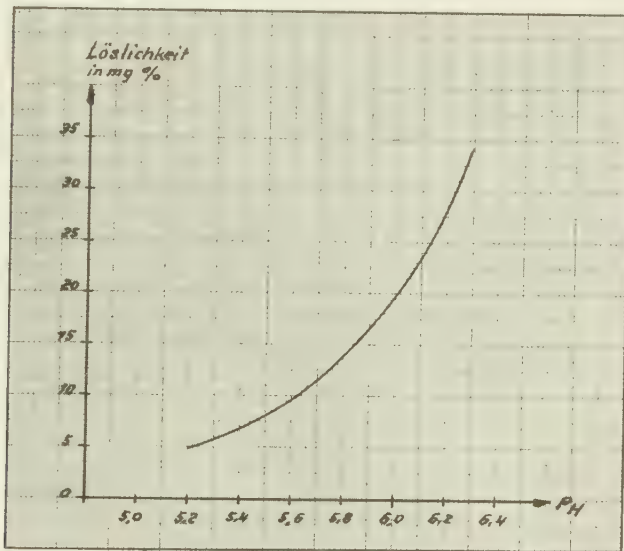


Abb. 1. Löslichkeitskurve der Harnsäure in Abhängigkeit vom p_H -Wert bei 30.2° C, zusammengestellt nach den Ergebnissen von NORTON et al. (1954).

3. Kristallographie der Harnsäure

Die Kristallstruktur der Harnsäure wurde erst neuerdings von RINGERTZ (1966) aufgeklärt.

Zum besseren Verständnis der nachfolgenden Experimente sei darauf hingewiesen, daß ein Kristall ein häufig von ebenen Flächen begrenzter, fester, homogener, anisotroper Körper ist. Dieser besteht aus dreidimensional-periodisch angeordneten Untereinheiten, den Elementarzellen.

95 % der festen anorganischen Substanzen und 98 % der Mineralien weisen einen kristallinen Aufbau auf, die Zahl der nicht kristallinen amorphen bzw. glasigen Substanzen ist also sehr gering (NEFF 1959).

Anhand eines Koordinatensystems, das nach bestimmten Gesichtspunkten gewählt wird, erfolgt die Beschreibung eines Kristalls. Nimmt man eine Einteilung der Kristalle nach den zugrundgelegten Achsenkreuzen vor, so ergeben sich die verschiedenen Kristallsysteme. In Abbildung 2 ist das Achsensystem schematisch dargestellt. Tabelle 1 bringt die Einteilung der Kristalle in sechs verschiedene Kristallsysteme.

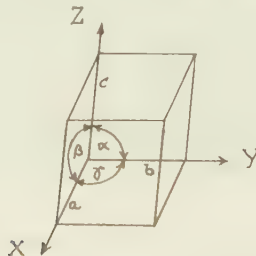


Abb. 2. Schema des Achsensystems der Elementarzelle.

a, b, c = Längen der Elementarzellenkanten

α, β, γ = Achsenwinkel

X, Y, Z = Achsen des Koordinatensystems

Nr.	Kristallsystem	Achsen- verhältnisse	Achsenwinkel
1	Triklin	$a \neq b \neq c$	α, β, γ (alle beliebig)
2	Monoklin	$a \neq b \neq c$	β beliebig, $\alpha = \gamma = 90^\circ$
3	Orthorhombisch	$a \neq b \neq c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
4	Hexagonal	$a \neq c$ ($b = a$)	$\gamma = 120^\circ, \alpha = \beta = 90^\circ$
5	Tetragonal	$a \neq c$ ($b = a$)	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
6	Kubisch	$a = b = c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$

Tab. 1. Übersicht über die verschiedenen Kristallsysteme mit den dazugehörigen Achsenverhältnissen und Achsenwinkeln.

Zur Beschreibung der Lage von Gitterebenen dienen die MILLER-schen Indizes, die die Reziprokwerte der Achsenabschnitte einer bestimmten Netzebene darstellen.

Nach den neuesten Untersuchungen von RINGERTZ (1965) bildet die Harnsäure zwei verschiedene Kristallformen. Läßt man eine reine Harnsäurelösung langsam abkühlen und verdampfen, so erhält man monokline Kristalle. Dagegen entstehen bei schnellerem Abkühlen instabile orthorhombische Kristalle. Diese beiden Modifikationen der Harnsäure unterscheiden sich in ihren optischen und kristallographischen Eigenschaften.

Die Abmessungen der Elementarzellenkanten der monoklinen Form betragen:

$$a = 14.464 \pm 0.003 \text{ \AA}$$

$$b = 7.403 \pm 0.002 \text{ \AA}$$

$$c = 6.208 \pm 0.001 \text{ \AA}$$

$$\beta = 65.10^\circ \pm 0.05^\circ$$

(untersucht von RINGERTZ 1965 mit Cu-K $_{\alpha}$ -Strahlung).

Die monoklinen Kristalle bestehen aus reiner, w a s s e r - f r e i e r Harnsäure. Die experimentell ermittelte Dichte

$$D_{\text{obs.}} = 1.844 \text{ [g/cm}^3\text{]}$$

ergibt vier Harnsäuremoleküle mit Molekulargewicht 168.11 pro Elementarzelle.

$$D_{\text{calc.}} = 1.851 \text{ [g/cm}^3\text{]}.$$

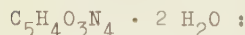
Die orthorhombische Modifikation zerfällt beim Trocknen an der Luft und wandelt sich in ein polykristallines Aggregat der monoklinen Form um, ohne daß dabei kristalline Zwischenformen nachweisbar sind. Nach RINGERTZ sollen sich in einigen seltenen Blasensteinen beim Menschen stabile orthorhombische Kristalle gefunden haben.

Die Abmessungen der orthorhombischen Elementarzellenkanten wurden von RINGERTZ (1965) angegeben mit

$$\begin{aligned} a &= 7.40 \pm 0.01 \text{ \AA} \\ b &= 17.55 \pm 0.01 \text{ \AA} \\ c &= 6.35 \pm 0.005 \text{ \AA}. \end{aligned}$$

Da sich diese Kristallform in einer wäßrigen Lösung bildet, nach dem Trocknen zerfällt und sich in wasserfreie Harnsäure umwandelt, ist es wahrscheinlich, daß sie w a s s e r h a l t i g ist. Dafür sprechen insbesondere experimentelle Ergebnisse, die eine sehr gute Übereinstimmung mit dem errechneten Molekulargewicht für Harnsäure unter Berücksichtigung von zwei Molekülen Wasser zeigen:

Molekulargewicht für Harnsäure mit zwei Molekülen Wasser,



$$\text{MKG}_{\text{obs.}} = 204.96$$

$$\text{MKG}_{\text{calc.}} = 204.15$$

$$D_{\text{obs.}} = 1.650 \text{ [g/cm}^3\text{]} \quad D_{\text{calc.}} = 1.643 \text{ [g/cm}^3\text{]}$$

Daraus ergibt sich auch für die orthorhombische Form eine Elementarzelle mit vier Molekülen Harnsäure vom Molekular-

gewicht 204.96.

Die Röntgenfeinstrukturanalyse der monoklinen Harnsäure wurde von RINGERTZ 1966 publiziert, während die der orthorhombischen Form wegen der instabilen und dadurch schlecht zugänglichen Einkristalle noch nicht aufgeklärt worden ist.

III. DIE HARNSÄURESTEINE

1. Chemische Zusammensetzung der Harnsäuresteine

Die Harnsäuresteine liegen im Gegensatz zu den älteren, vor allem klinischen Publikationen nur ganz selten als Uratsteine und überwiegend als reine Harnsäuresteine vor. Die Ursache dieser irrigen Behauptung dürfte darauf beruhen, daß die bislang allein angewandte chemisch-analytische Untersuchung der Harnsäuresteine nicht ausreichte, die vorliegende Kristallart zu bestimmen. Dies wurde erst durch Anwendung der Röntgenstrukturanalyse möglich. Große Statistiken röntgenographischer Untersuchungen von PRIEN und FRONDEL (1947, 1949) und LAGERGREN (1956) lassen die Häufigkeit der Harnsäuresteine im allgemeinen erkennen, belegen aber im besonderen die Tatsache, daß die Bildung von gemischten Harnsäuresteinen und in noch größerem Maße die von Uratsteinen wesentlich seltener ist. Nähere Einzelheiten sind den Tabellen 2a und 2b zu entnehmen, die eine Übersicht über das Häufigkeitsvorkommen der Harnsäuresteine geben. Lediglich EPPRECHT und SCHINZ (1950) sowie LAGERGREN (1956) ist der sichere röntgenographische Beweis für das Vorkommen von Uratsteinen gelungen, welche aber keine

reinen Uratsteine darstellten, da sie noch andere kristalline Substanzen enthielten. EPPRECHT und SCHINZ untersuchten zehn Blasensteine bei Kindern aus dem vorderen Orient auf die Kristallart. Es fanden sich hierbei zwei Steine aus Monoammoniumurat als Hauptbestandteil mit eingelagerten Schichten aus Calciumoxalat-Monohydrat (= Whewellit) und Calciumoxalat-Dihydrat (= Weddelit). Es sei hinzugefügt, daß die Autoren den Nachweis einmal röntgenographisch dadurch erbrachten, daß sie das Diagramm des Steines mit dem Diagramm des synthetisch hergestellten Monoammoniumurates verglichen und eine Übereinstimmung fanden, zum anderen aber auch einen chemischen Nachweis für die Richtigkeit ihrer Bestimmung anführten. Dieser besitzt aber unseres Erachtens insofern keine Beweiskraft, da nach Einwirken von Essigsäure auf Ammoniumurat ebenso ein Niederschlag aus Harnsäure entsteht wie nach Einwirken von Essigsäure auf reine Harnsäure selbst, da sich diese in Säuren nicht löst. Für einen von ihnen untersuchten dritten Stein konnten sie sogar röntgenographisch nicht sicher nachweisen, daß es sich um einen Uratstein gehandelt habe. Unsererseits lassen deshalb die Untersuchungen von EPPRECHT und SCHINZ keinen Schluß auf das Häufigkeitsvorkommen von Uratsteinen zu, zumal auch das untersuchte Material zahlenmäßig zu gering war, und außerdem dessen geographische Herkunft mitberücksichtigt werden muß. Aus den Berichten von LAGERGREN (1956) geht hervor, daß er unter 600 Harnsteinen fünf Blasensteine aus Ammoniumurat, gemischt mit anderen Substanzen, fand, ferner zehn Steine - neun Blasensteine und ein Nierenstein - aus Harnsäure, gemischt mit Ammoniumurat, und einen Blasenstein mit Kern aus

saurem Natriumurat und Mantel aus Whewellit. Danach würden die Ammoniumuratsteine unter den Harnsteinen 2.5 % ausmachen und die Natriumuratsteine 0.2 % - ein etwas überraschend hoher Prozentsatz für die extrem seltene Ammoniumuratkomponeute. Dies mag aber an der relativ großen Zahl von untersuchten Blasensteinen liegen. Nach Ansicht LAGERGRENS kann, solange die kristallographischen Eigenschaften der Urate nicht eingehend beschrieben sind, über das Vorkommen anderer Urate nichts mit Sicherheit ausgesagt werden, außer daß sie wahrscheinlich sehr selten sind. Von den übrigen Autoren, die über Uratsteine berichten, seien hier nur die erwähnt, die zugleich über eine ansehnliche Zahl von untersuchten Steinen verfügen. JENSEN (1941 b) wies in seinem Material von 111 Harnsteinen bei zwei Steinen, die hauptsächlich aus Apatit und Struvit bestanden, mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse eine Spur von Ammoniumurat nach. Die Röntgendiagramme der beiden Steine enthielten eine zusätzliche, klar sichtbare Interferenzlinie mit Netzebenenabstand $d = 2.72 \text{ \AA}$, die weder im Diagramm des Apatits noch des Struvits erscheint, dafür aber - wie JENSEN behauptet - im Ammoniumuradiagramm. Sowohl bei EPPRECHT und SCHINZ (1950) wie bei PRIEN und FRONDEL (1947), die unabhängig voneinander Röntgendiagramme von synthetisch hergestelltem Monoammoniumurat angefertigt haben, kommt die besagte Interferenzlinie überhaupt nicht vor, was als negativer Beweis für das Vorliegen von Ammoniumurat bei JENSEN ausgelegt werden muß. PRIEN und FRONDEL (1947, 1949) konnten in ihrem sehr großen Untersuchungsmaterial von 1000 Harnsteinen nur ein einziges Mal ein Urat nachweisen, und zwar saures Natriumurat in mikroskopisch

kleiner Menge in einem gemischten Harnsäurestein (+ Apatit-Außenschicht), jedoch ohne klaren kristalloptischen oder röntgenographischen Beweis. Ferner führen GASSER und Mitarbeiter (1956) saures Ammoniumurat als Kristallkomponente der Harnsteine an, ohne nähere Angaben darüber zu machen.

Bei den gemischten Harnsäuresteinen, die allerdings viel seltener auftreten, kommen folgende kristalline Komponenten in Frage:

- | | |
|---|-------------|
| 1. Calciumoxalat-Monohydrat | = Whewellit |
| 2. Calciumoxalat-Dihydrat | = Weddelit |
| 3. Calciumhydroxylphosphat | = Apatit |
| 4. Magnesiumammoniumphosphat-Hexahydrat | = Struvit |
| 5. Sek. Calciumphosphat-Dihydrat | = Brushit |
| 6. Calciumsulfat-Dihydrat | = Gips |

Dabei kann die Harnsäure als Kern in Calciumoxalat- oder Apatitsteinen vorkommen (PRIEN und FRONDEL 1947, LAGERGREN 1956, GASSER et al. 1957), oder aber die Harnsäure bildet das Schalenstück um Kerne aus Whewellit, Weddelit oder Apatit (PRIEN und FRONDEL 1947, LAGERGREN 1956, GASSER et al. 1957) oder aus Gips (LAGERGREN 1956). Apatit (PRIEN und FRONDEL 1947) und Weddelit (LAGERGREN 1956) können auch in den Zwischenräumen grob-poröser Harnsäuresteine gefunden werden. GASSER et al.

(1957) berichten von einem Harnsäurestein mit Kern aus Struvit und Apatit und einem weiteren Stein, bestehend aus Whewellit, Harnsäure und Apatit. Die anorganische Substanz ist demnach für die Steinbildung unspezifisch. Bei den von GASSER et al. (1957) untersuchten gemischten Harnsäuresteinen der Blase kommen dieselben anorganischen Substanzen als kristalline Kompo-

nenten vor wie bei denen, die sich in den oberen Harnwegen bilden. Als eine Seltenheit von gemischter Steinzusammensetzung beschreiben GASSER et al. (1957) einen Fremdkörperblasenstein mit Whewellit-, Brushit- und Harnsäureschichten um ein 7 mm Pb-Mantelgeschoß. KRÜCHE, der als erster Schliffpräparate von Harnsteinen anfertigte, erwähnt in seiner Arbeit 1879 einen kuriosen Fund von Harnsäurefremdkörperstein mit Kern aus Eiern von *Bilharzia haematobia*. v. PHILIPSBORN (1958) wies in einem Harnsäurestein spektralanalytisch Spuren von Mg, Cu, Pb, Sr, Co und Fe nach und fand mikroskopisch-chemisch in der Asche Ca und P, nicht aber Mg.

Laut statistischen Angaben aus Berichten der Literatur kommen - wie aus Tabelle 2a zu ersehen ist - die Harnsäuresteine in 7.5 % der Fälle von Steinbildung vor. Davon nehmen die reinen Harnsäuresteine mit 5.8 % den weitaus größeren Prozentanteil ein. Die gemischten Harnsäuresteine treten in den Hintergrund und spielen offensichtlich eine nur untergeordnete Rolle. Wird dagegen das Häufigkeitsvorkommen der gemischten Harnsäuresteine auf die Gesamtzahl der Harnsäuresteinbildungen bezogen, so kommen die gemischten Harnsäuresteine mit einer Häufigkeit von 22.7 Relativ-% vor. (Siehe Tabelle 2b.) Das bedeutet, daß in etwa einem Viertel der Fälle von Harnsäuresteinbildung gemischte Harnsäuresteine auftreten. Dabei ist zu beachten, daß gemischte Harnsäuresteine - d. h. Steine, bestehend aus Harnsäure und anderen kristallinen Substanzen - nicht gleichzusetzen sind mit Uratsteinen.

Anzahl der untersuchten Harnsteine	reine Harnsäuresteine		gemischte Harnsäuresteine		Harnsäuresteine rein + gemischt	
	Anzahl	Häufigkeit	Anzahl	Häufigkeit	Anzahl	Häufigkeit
1000 Steine PRIEN 1949	47	= 4.7 %	11	= 1.1 %	58	= 5.8 %
600 Steine LAGERGREN 1956	22	= 3.7 %	17	= 2.8 %	39	= 6.5 %
594 Steine HAMMARSTEN 1940	78	= 13.1 %	17	= 2.9 %	95	= 16.0 %
586 Steine BADENOCH 1960	19	= 3.2 %	2	= 0.3 %	21	= 3.6 %
111 Steine JENSEN 1941 a/b	7	= 6.3 %	-----		7	= 6.3 %
100 Steine HÖSLI 1957	1	= 1.0 %	4	= 4.0 %	5	= 5.0 %
2991 Steine	174	= 5.8 %	51	= 1.7 %	225	= 7.5 %

Tab. 2a. Häufigkeitsvorkommen der Harnsäuresteine, zusammengestellt nach den Untersuchungsergebnissen verschiedener Autoren.

Anzahl der Harnsäuresteine	reine Harnsäuresteine		gemischte Harnsäuresteine	
	Anzahl	Häufigkeit	Anzahl	Häufigkeit
58 (PRIEN)	47	= 81.0 %	11	= 19.0 %
39 (LAGERGREN)	22	= 56.4 %	17	= 43.6 %
95 (HAMMARSTEN)	78	= 82.1 %	17	= 17.9 %
21 (BADENOCH)	19	= 90.5 %	2	= 9.5 %
7 (JENSEN)	7	= 100.0 %	-----	
5 (HÖSLI)	1	= 20.0 %	4	= 80.0 %
225	174	= 77.3 %	51	= 22.7 %

Tab. 2b. Relative Verteilung von reinen und gemischten Harnsäuresteinen auf die Harnsäuresteinbildung.

Die Häufigkeit der Harnsäuresteine hat aber in den letzten Jahren erheblich zugenommen, wie insbesondere aus Arbeiten von BIBUS und JUNG (1963) hervorgeht. Auch ATSMON et al. (1960) berichten, daß in Frankreich die Harnsäuresteine 20.6 % der Fälle von Nephrolithiasis einnehmen, wovon 18.1 % die reinen und 2.5 % die mit Calcium gemischten Harnsäuresteine ausmachen. Nach den neueren Statistiken aus der eigenen Klinik stiegen die Harnsäuresteinbildungen unter der gesamten Zahl von Steinbildungen von 5.25 % in den Jahren 1938 bis 1941 nach einem vorübergehenden Absinken während der Kriegs- und Nachkriegsjahre (1.6 %) auf etwa 14 % in den 50iger Jahren und auf etwa 18.6 % in der ersten Hälfte der 60iger Jahre an (MATOUSCHEK 1966).

2. Morphologie der Harnsäuresteine

Harnsäuresteine haben meist eine runde oder ellipsoide, abgeplattete oder abgeflachte, kieselsteinartige Form, besonders wenn es sich um multiple Blasensteinbildungen handelt. Ihre Oberfläche ist dabei glatt, aber nicht abgeschliffen, manchmal auch feinhöckerig-warzig. Sie können nach den Calcium-oxalatsteinen zu den härtesten Steinen zählen (HINSBERG und GEINITZ 1953), weisen aber häufig auch eine leicht bröckelige Konsistenz auf bei meist fein- bis groß-poröser Oberfläche. Die Bruchflächen zeigen regelmäßige, konzentrische Schichten verschiedener Stärke mit radiärer Streifung und abwechselnd heller und dunkler Färbung bei gleicher chemischer Zusammensetzung. Wahrscheinlich ist die Dunkelfärbung durch Einlagerung von Harnpigmenten bedingt, zumal die Harnsäure die merk-

würdige Tendenz besitzt, fremde Pigmente zu adsorbieren (PRIEN und FRONDEL 1947). Manche Steine haben auch eine körnige, poröse Struktur ohne Zeichen einer Schichtung. Dies trifft vor allem für die nicht kompakten, bröckeligen Steine zu. Bei den gemischten Harnsäuresteinen besteht entweder ein Wechsel der verschiedenen Kristallkomponenten von Schicht zu Schicht, oder die anorganischen Kristallkomponenten bilden konzentrische Lagen um den Harnsäurekern bzw. umgekehrt: Harnsäureschichten um anorganischen Kristallkern.

Die Harnsäuresteine sind in der überwiegenden Mehrzahl ockerfarben bis gelbbraun gefärbt, wenngleich eine Schwankungsbreite vorliegt, die von gelbgrau bis dunkelrotbraun reicht.

Die Größe der Steine wechselt zwischen stecknadelkopfgroß und Volumgröße des betreffenden Nierenhohlsystems bzw. der Blase. Das Gewicht von Harnsäuresteinen wird in der Literatur mit einigen Milligramm (JENSEN 1941 a) bis über 1000 Gramm (DIETRICH 1948) angegeben. Allerdings ist das Vorkommen multipler kleiner Steine häufiger als einzelner großer Steine, zumal in der Blase (BOSHAMER 1961).

3. Kristallographie der Harnsäuresteine

1912 bewies Max v. LAUE durch Interferenz von Röntgenstrahlen an Raumgittern von Kristallen ihre elektromagnetische Wellennatur. Bis dahin versagte jeder Versuch, Röntgenstrahlen durch Beugung zur Interferenz zu bringen, da es unmöglich ist, Gitter herzustellen, deren Netzebenenabstand in der Größenordnung der Wellenlänge von Röntgenstrahlen liegt. v. LAUE brachte deshalb Kristalle als Beugungsgitter zur Anwendung, da deren Bausteine

in Abständen angeordnet sind, die der Größenordnung der Wellenlängen von Röntgenstrahlen entsprechen (WESTPHAL 1963). Nach BRAGG läßt sich die Beugung der Röntgenstrahlen leicht folgendermaßen veranschaulichen:

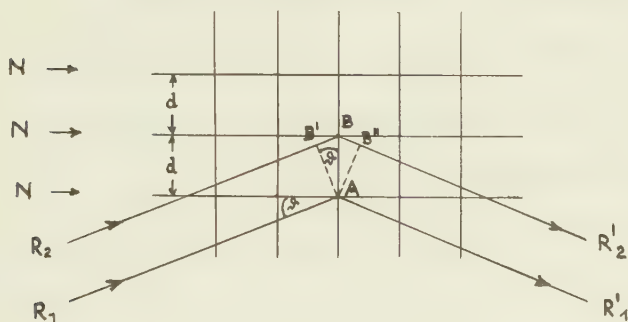


Abb. 3. Reflexion von Röntgenstrahlen an einem Idealkristall.

N = Netzebene der Atome im Kristall

d = Netzebenenabstand in ÅE

R = einfallender Röntgenstrahl

R' = gebeugter Röntgenstrahl

φ = Glanzwinkel zwischen Röntgenstrahl und Netzebene
= BRAGGScher Winkel

Die parallelen kohärenten Röntgenstrahlen R_1 und R_2 werden - siehe Abbildung 3 - an den Atomen A und B nach allen Richtungen gebeugt. Maximale Verstärkung der an A und B gebeugten Strahlen tritt aber nur in den Richtungen auf, in denen die gebeugten Strahlen gleiche Phase haben. Das ist dann der Fall, wenn der Weg $B' - B - B''$ ein ganzzahliges Vielfaches der Wellenlänge ist.

Aus dieser Überlegung ergibt sich die BRAGGsche Gleichung:

$$2 d \sin \vartheta = z \lambda$$

z = ganze Zahl

λ = Wellenlänge der Röntgenstrahlen in $\text{\AA}$

Daß die gebeugten Wellen nur in den durch die Gleichung $2 d \sin \vartheta = z \lambda$ gegebenen Richtungen auftreten, beruht auf der außerordentlich hohen Anzahl der beugenden Objekte. Die Abbildung 3 zeigt, daß die Beugungsformel als Reflexion an Netzebenen aufgefaßt werden kann.

Bei der Kristallstrukturforschung findet die Drehkristallmethode Anwendung. Ihr Prinzip ist in Abbildung 4 schematisch dargestellt:

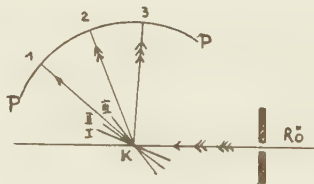


Abb. 4. Reflexion von Röntgenstrahlen bei der Drehkristallmethode.

K = Kristall

Rö = monochromatische Röntgenstrahlen

PP = photographischer Film

1, 2, 3 = Reflexe, die bei der Drehung des Kristalls in Stellung I, II und III auf dem Film PP entstehen.

Der Kristall K ist um den Auftreffpunkt der Strahlen drehbar, sodaß seine Netzebenen in verschiedene Orientierungen zu einem

Bündel monochromatischer Röntgenstrahlen gebracht werden können. Reflexion findet nur bei denjenigen Stellungen des Kristalls statt, bei denen die BRAGGSche Bedingung für eine bestimmte Netzebenenschar erfüllt wird. Auf einem kreisförmig gebogenen Film PP entsteht dann bei Drehung des Kristalls eine Anzahl von Reflexen, die zur Untersuchung der Kristallstruktur dienen können.

Beim DEBYE-SCHERRER-Verfahren oder Pulververfahren, das auch zur Identifikation der Kristallstruktur dient, werden ebenfalls monochromatische Röntgenstrahlen verwendet. Das zu untersuchende Material liegt aber in Pulverform vor, d. h. es sind keine gut ausgebildeten, großen Kristalle vorhanden, sondern lauter Kristallite oder Bruchstücke von Kristallen, deren Netzebenen alle möglichen Orientierungen haben, sodaß an ihnen alle Arten von Reflexionen gleichzeitig stattfinden, die beim Drehkristallverfahren zeitlich nacheinander eintreten. Die Struktur des Röntgendiagramms nach Lage und Intensität der Interferenzlinien ist charakteristisch für die betreffende kristalline Substanz. Es ist nicht möglich, ein zufriedenstellendes Diagramm zu bekommen, wenn die Zahl der Kristallite oder Kristallbruchstücke in der Probe gering ist. Unter solchen Bedingungen werden die Linien diskontinuierlich oder fleckig, und es ist schwierig, ihre Lagen mit einigermaßen Genauigkeit zu messen. Deshalb ist es wünschenswert mit einem sehr feinen Pulver zu arbeiten, bei dem die Kristallgröße unter $5\text{ }\mu$ liegt. Wenn dagegen andererseits die Kristallite extrem klein sind, z. B. unter $0.1\text{ }\mu$, neigen die Reflexlinien zur Verbreiterung (LAGERGREN 1956).

SAUPE (1931) hat als erster ein Röntgendiagramm von einem Harnstein nach dem DEBYE-SCHERRER-Verfahren aufgenommen, allerdings nur zur Prüfung dessen kristalliner Natur. Die chemische Untersuchung ergab, daß der Stein aus Harnsäure und Phosphaten bestand. JENSEN (1938) dagegen war der erste, der diese Methode an Harnsteinen zur Stoffidentifizierung benutzte und die Ergebnisse systematisch für die Harnsteine auswertete, indem er das Röntgendiagramm des Harnsteines mit Testaufnahmen von Reinsubstanzen verglich. Nach ihm taten es PRIEN und FRONDEL (1947) in Amerika, BRANDENBERGER, de QUERVAIN und SCHINZ (1947), EPPRECHT und SCHINZ (1950) und HÖSLI (1957) in der Schweiz und LAGERGREN (1956) in Skandinavien. Ihre Röntgendiagramme von Harnsäuresteinen stimmen in den einander entsprechenden Interferenzlinien im großen und ganzen überein. Um genaue Aussagen über die Kristallstruktur dieser Steine machen zu können, muß erst einmal über die kristalloptischen und kristallographischen Eigenschaften der Harnsäure als Reinsubstanz Klarheit herrschen. Wegen ihrer sehr kleinen Kristalle und ihrer sehr hohen Doppelbrechung und Brechungsindizes gestalten sich kristalloptische Untersuchungen an Harnsäure schwierig. PRIEN und FRONDEL (1947) sowie HÖSLI (1957) haben die kristalloptischen Daten an Harnsäuresteinen bestimmt, welche in Tabelle 3 zusammengefaßt sind. HÖSLI (1957) fand in dem gleichen Stein noch eine zweite Kristallart, die sich durch ihre geringere Doppelbrechung deutlich von der ersten unterschied. Das optische Zeichen dieser zweiten Kristallart sollte ebenfalls zweiaxsig negativ sein, und ihr Achsenwinkel $2V = 30^\circ$ betragen. Im Röntgendiagramm dieses Steines traten im Vergleich mit dem Diagramm von synthetischer Harnsäure zusätzlich drei Inter-

ferenzlinien auf, die offenbar von der zweiten Kristallart herrührten, da eine Verunreinigung nicht in Frage kam. Nach HÖSLI's Meinung enthält Harnsäure kein Kristallwasser, und deshalb schloß er daraus, daß zwei verschiedene Modifikationen von Harnsäure vorlagen.

	Kristall-system	Opt. Zeichen	Brechungsindizes			Achsen-winkel 2 V	Auslösch-winkel
			n_α	n_β	n_γ		
PRIEN/ FRONDEL 1947	ortho- rhomb.	zwei- achsig ?	1.573	?	1.830		parallel zur Spaltung, Spaltung gut
HÖSLI 1957	rhomb.	zwei- achsig negativ	<1.59	1.72	>1.74	>60°	Auslöschung schief, Spaltung gut, Doppelbre- chung: 0.392

Tab. 3. Kristalloptische Daten von Harnsäuresteinen.

BRUN untersuchte 1899 als erster die optischen Eigenschaften der Harnsäure und fand als Brechungsindizes

$$n_\alpha = 1.53 \quad \text{und} \quad n_\gamma = 1.73.$$

WINCHELL (1943, 1954), der über analoge Werte berichtet mit

$$n_\alpha = 1.573 \quad \text{und} \quad n_\gamma = 1.83,$$

ist der Ansicht, daß die von BRUN (1899) untersuchte Substanz eine dimorphe oder Hydratform der Harnsäure war. Auch v. PHILIPSBORN berichtet in Zusammenhang mit seinem Referat 1952 über mineralogische Untersuchungen von Harnsteinen, daß bei der Harnsäure polymorphe Formen und Hydrate vermutet werden, ohne daß bisher Sicheres bekannt wäre. Nach den in der Literatur niedergelegten Ergebnissen herrscht nur Einigkeit über die Kristallart der Harnsäure, die von allen bisher genannten Autoren dem orthorhombischen System zugeordnet wurde. Bereits

1882 schrieb ULTZMANN, daß die Harnsäure dem orthorhombischen System angehöre. Auch WATERS und SHAW (1957), die von der Harnsäure Drehkristallaufnahmen um alle drei Kristallachsen und Pulveraufnahmen anfertigten, bestimmten für die Harnsäure eine orthorhombische Elementarzelle mit den Abmessungen:

$$a = 13.05 \text{ \AA}$$

$$b = 7.38 \text{ \AA}$$

$$c = 6.22 \text{ \AA}$$

(a, b und c sind die Längen der Elementarzellenkanten in $\text{\AA}$.)

Erst 1965 ist es RINGERTZ gelungen, Klarheit über die optischen und kristallographischen Daten der Harnsäure zu schaffen. Die Vermutungen von WINCHELL (1943, 1954), v. PHILIPSBORN (1952) und HÖSLI (1957), daß die Harnsäure in verschiedenen Modifikationen auftrete, wurden durch die eingehenden Untersuchungen von RINGERTZ (1965) bestätigt. Er stellte fest, daß die Harnsäure in zwei verschiedenen Modifikationen, monoklin und orthorhombisch, kristallisieren kann. Den Beweis konnte er durch kristalloptische und röntgenkristallographische Untersuchungen sicher erbringen. In Tabelle 4 sind die optischen und kristallographischen Daten für die beiden Modifikationen der Harnsäure wiedergegeben. Aufgrund dieser Befunde ist zu sagen, daß die Harnsäure in der stabilen monoklinen Form vorliegt und nicht in der instabilen orthorhombischen, wie irrtümlicherweise in den Literaturberichten angegeben wurde (PRIEN und FRONDEL 1947, HÖSLI 1957). Die Untersuchungen von RINGERTZ (1965) legen nun die Vermutung nahe, daß auch bei den Harnsäuresteinen die Harnsäure selbst in verschiedenen kristallinen Modifikationen vorkomme. Wir waren bemüht, durch die nachfolgenden Experimente diese Frage zu klären.

Kristall- system	Opt. Zeichen	Brechungsindizes			Achsen- winkel 2 V	Doppel- brechung B
		n_α	n_β	n_γ		
mono- klin	zwei- achsig positiv	1.588 ± 0.003	1.739 ± 0.003	1.898 ± 0.003	calc. $83.8^\circ \pm 0.6^\circ$	0.31
ortho- rhomb.	zwei- achsig negativ	1.508	1.691	1.728	obs. $40.4^\circ \pm 0.6^\circ$ calc. $44.0^\circ \pm 4.0^\circ$	0.22

Abmessungen der Elementarzelle:

monoklin

$$\begin{aligned}
 a &= 14.464 \pm 0.003 \text{ \AA} \\
 b &= 7.403 \pm 0.002 \text{ \AA} \\
 c &= 6.208 \pm 0.001 \text{ \AA} \\
 \beta &= 65.10^\circ \pm 0.05^\circ \\
 V &= 602.9 \text{ \AA}^3
 \end{aligned}$$

orthorhombisch

$$\begin{aligned}
 a &= 7.40 \pm 0.01 \text{ \AA} \\
 b &= 17.55 \pm 0.01 \text{ \AA} \\
 c &= 6.35 \pm 0.005 \text{ \AA} \\
 V &= 825.7 \text{ \AA}^3
 \end{aligned}$$

(V = Volumen der Elementarzelle)

Tab. 4. Optische und kristallographische Daten der monoklinen und orthorhombischen Modifikation der Harnsäure nach RINGERTZ (1965).

IV. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Die Untersuchungen wurden mit freundlicher Unterstützung und Genehmigung des Herrn Prof. Dr. W. Hoppe am Max-Planck-Institut für Eiweiß- und Lederforschung, Abteilung Röntgenstrukturforschung, durchgeführt.

A. Methodik

In der vorliegenden Arbeit wurden Harnsäuresteine von 33 Patienten untersucht, die in der Urologischen Klinik der Universität München behandelt wurden. Wurden operativ mehrere Steine beim gleichen Patienten entfernt oder gingen spontan mehrere Steine gleichzeitig ab, so wurden diese Konkremente nicht getrennt aufgeführt, sondern lediglich als ein Stein gewertet. Erhielt man aber später vom gleichen Patienten wieder Steine, wurden sie gesondert aufgeführt (Stein Nr. 3 und 27). Von acht Steinen (Stein Nr. 1, 3, 5, 22, 26, 29, 30 und 33) wurden Röntgenaufnahmen angefertigt, und von neun Steinen (Stein Nr. 1, 3, 5, 7, 22, 26, 29, 30 und 33) wurden photographische Aufnahmen vom ganzen Stein gemacht, und wenn möglich auch von den Schlifflächen. Röntgen- und photographische Aufnahmen konnten bei den lithotrypsierten Steinen (Stein Nr. 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 31 und 32) naturgemäß nicht durchgeführt werden.

Alle Steine wurden chemisch analysiert und schließlich einer röntgenkristallographischen Untersuchung unterzogen. An zwei Harnsäuresteinen (Stein Nr. 4 und 29) wurden Lösbarkeitsbestimmungen durchgeführt, und deren Lösbarkeit mit der Lösbarkeit der monoklinen und orthorhombischen Form der Harnsäure

verglichen.

1. Schliffpräparate von Harnsäuresteinen

Schliffpräparate wurden nur von den Steinen hergestellt, deren Konsistenz nicht zu weich und bröckelig war und die nicht lithotrypsiert worden waren. Sie wurden an geeigneter Stelle mit einer Laubsäge vorsichtig dem breiteren Durchmesser nach durchgesägt und anschließend mit einer Diamantfeile glatt geschliffen.

2. Chemische Analyse von Harnsäuresteinen

Unsere chemisch-analytischen Untersuchungen führten wir in einer modifizierten Form nach der von SPAETH (1943) angegebenen Methode durch. Die Analyse konnte erheblich vereinfacht werden, da nur bereits klinisch als Harnsäuresteine identifizierte Konkreme weiter untersucht wurden.

Für den Analysengang der Harnsäuresteine wurde das Konkrement, gelegentlich auch Kern und Schale getrennt, in einem Achatmörser zu Pulver verrieben und folgenden Reaktionen unterworfen:

- a. Der Nachweis der Harnsäure erfolgte durch die Murexidprobe:

Das Steinpulver wird mit konzentrierter Salpetersäure bis zur Trockne eingedampft, und der Rückstand mit Ammoniak versetzt. Eine purpurrote Färbung durch Entstehen von Murexid weist auf das Vorliegen von Harnsäure hin.

Fiel diese Reaktion negativ aus, wurde der betreffende Stein nicht näher untersucht.

Um beweisen bzw. ausschließen zu können, daß das Konkrement aus reiner Harnsäure besteht, wurden weitere Untersuchungen durchgeführt, die auf den Nachweis der möglichen Kristallkomponenten zielten. Als solche kommen, wie aus der Literatur zu entnehmen ist, an Anionen nur Oxalat, Phosphat und Sulfat in Betracht, an Kationen nur Calcium-, Magnesium- und Ammonium-Ionen.

b. Nachweis von Anionen in Harnsäuresteinen

Der Nachweis von Oxalat erfolgte auf zwei verschiedene Arten:

- a. Von der Steinsubstanz wird ein Sodauszug hergestellt und das Filtrat mit Essigsäure versetzt, um das Kohlendioxyd zu beseitigen. Bei Vorhandensein von Oxalat, das nun als Natriumoxalat vorliegt, muß bei Zugabe von Calciumchlorid ein weißlicher, feinkristalliner Niederschlag von Calciumoxalat auftreten.
- ß. Etwas Steinpulver wird mit Resorcin vermischt und mit konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Beim leichten Erwärmen treten bei Vorliegen von Oxalat deutlich blaue Flecken auf.

Auch das Phosphat wurde in zweifacher Weise nachgewiesen:

- a. Das Steinpulver wird mit konzentrierter Salpetersäure versetzt und leicht erwärmt, bis keine nitrosen Gase mehr entweichen. Nach Zugabe von Ammoniummolybdatlösung tritt bei Anwesenheit von Phosphat

eine zitronengelbe Färbung eines feinst verteilten Niederschlages auf.

B. Gibt man Magnesiumchlorid in ammoniakalischer Lösung zur Steinsubstanz, fällt bei Vorhandensein von Phosphat kristallines Magnesiumammoniumphosphat aus.

c. Nachweis von Kationen in Harnsäuresteinen

Nachweis von Calcium-Ionen:

Das Steinpulver wird mit konzentrierter Salzsäure versetzt, mit Natronlauge neutralisiert und mit Essigsäure angesäuert. Dann fügt man Natriumoxalat hinzu und erhält bei Vorliegen von Calciumionen einen Niederschlag von Calciumoxalat, der nur in einer essigsauen Lösung ausfällt.

Nachweis von Ammonium-Ionen:

Wird zur Steinsubstanz konzentrierte (10 n) Natronlauge gegeben, so entweicht bei Anwesenheit von Ammoniumionen Ammoniak, der durch Umschlag des Indikatorpapiers ins Alkalische nachweisbar ist.

Nachweis von Magnesium-Ionen:

Das Steinmaterial wird in konzentrierter Salpetersäure so gut wie möglich gelöst, etwas Wasser dazugegeben und abgekühlt. Nach Hinzufügen äthylalkoholischer Chinalizarinlösung und Natronlauge muß bei Vorhandensein von Magnesiumionen ein flockiger, blau gefärbter Niederschlag entstehen.

Genauere Analysen zur Bestimmung der Zusammensetzung von Harnsäuresteinen sind nicht bekannt.

3. Versuchsanordnung zur Röntgenstrukturanalyse von Harnsäure und Harnsäuresteinen

Zur Erzeugung der Röntgenstrahlen wurde die Apparatur MÜLLER MIKRO 111 benützt mit einer Kupferanode und zur Röntgenstrukturanalyse die Kamera GUINIER-de WOLFF No. II, die nach dem Prinzip des DEBYE-SCHERRER-Verfahrens arbeitet.

Die bei einer Spannung von 38 kV und einer Stromstärke von 18 mA ohne Vorschalten eines Filters austretenden Cu-K-Strahlen treffen auf einen Quarzkristall, der als Monochromator dient. Dieser wird so justiert, daß nur die Cu-K_β-Strahlen reflektiert werden, was durch Änderung der Krümmung des Quarzkristalls bzw. des Einfallswinkels geschieht. (Siehe Abbildung 5.) Das einfallende Strahlenbündel kann mittels einer Blenden-
vorrichtung verkleinert werden, wodurch schärfere Interferenzlinien entstehen. Die nun monochromatischen Röntgenstrahlen (Cu-K_β) fallen auf die zu untersuchende Substanz und treffen auf einen hoch empfindlichen Film, ADOX DONEO 66 V 648-3, der kreisförmig gebogen ist und sämtliche Reflexionen im Winkelbereich von $2\vartheta = 0^\circ$ bis $2\vartheta = 90^\circ$ registriert.

Zur Festlegung des Nullpunkts für die Vermessung der Röntgendiagramme wird mit dem Primärstrahl bei 20 kV und 6 mA eine Sekunde lang belichtet, wobei der Primärstrahlfänger geöffnet wird. (Siehe Abbildung 6.)

Bei allen Pulveraufnahmen wurde in derselben Weise verfahren: Die Steinsubstanz bzw. Harnsäure wird in einem Achatmörser zu feinem Pulver verrieben und anschließend mit weißer Vaseline vermischt. Eine dünne Schicht dieser Paste wird auf eines der Fenster des Probenhalters aufgetragen, das zuvor mit Cellophan

abgedeckt wurde.

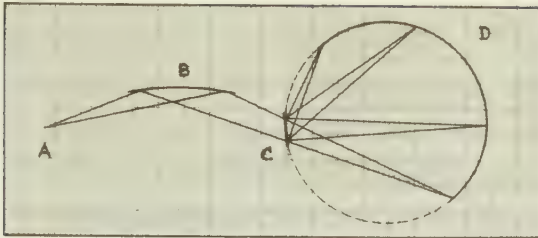


Abb. 5. Schema des Strahlenganges bei der Röntgenstrukturanalyse unter Verwendung der GUINIER-Kamera.

A = Focus der Röntgenquelle
B = Monochromator
C = Präparat
D = Film

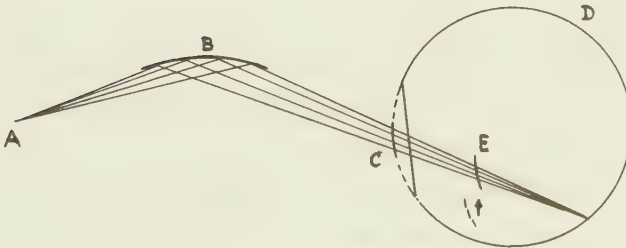


Abb. 6. Strahlengang des Primärstrahles bei der GUINIER-Kamera, welcher durch den Nullstrahlfänger E ausgeschaltet werden kann.

A = Focus der Röntgenquelle
B = Monochromator
C = Präparat
D = Film
E = Primärstrahlfänger

Einen großen Vorteil gegenüber der DEBYE-SCHERRER-Kamera bietet die GUINIER-Kamera darin, daß vier verschiedene kristalline Substanzen gleichzeitig untersucht werden können. Deshalb wurde bei jedem Steindiagramm zugleich synthetische Harnsäure⁺) und reine Vaseline mitaufgenommen, um beim Beurteilen der Lage und Intensität der Interferenzlinien sofort einen vergleichenden Überblick zu gewinnen. Die Vaseline erzeugt einige Interferenzlinien, vor allem die beiden starken Linien mit den Abständen $d = 4.13 \text{ \AA}$ und $d = 3.72 \text{ \AA}$.

Konnten bei einem Konkrement Kern und Schale unterschieden werden (Stein Nr. 7 und 33), so wurden diese getrennt analysiert, und die erhaltenen Röntgendiagramme miteinander verglichen. Auf diese Weise war es möglich, den Nachweis zu erbringen, ob sich Kern bzw. Schale aus verschiedenen Substanzen zusammensetzte.

Außerdem wurden von allen Proben, die zu den Lösungsversuchen verwendet wurden, nach Abschluß der Lösbarkeitsuntersuchungen Röntgendiagramme angefertigt, indem die jeweils übersättigte Lösung mit Bodenkörper filtriert und anschließend das Filtrat nach dem Trocknen analysiert wurde.

Unabhängig von den Steindiagrammen wurden Aufnahmen von den beiden Modifikationen der synthetischen Harnsäure gemacht. Bei der Herstellung der monoklinen und orthorhombischen Form der Harnsäure richteten wir uns nach den Hinweisen von RINGERTZ (1965), die allerdings keine exakten näheren Angaben enthielten. Um die stabile monokline Form der Harnsäure zu erhalten, die beim langsamen Abkühlen entsteht, haben wir eine übersättigte

⁺) Unter synthetischer Harnsäure verstehen wir die von der Firma E. MERCK aus roher Harnsäure, die aus Vogelexkrementen stammt, durch Aufreinigung hergestellte Harnsäure.
(Mitteilung der Firma E. MERCK, AG, Darmstadt, vom 13. 12. 66)

Lösung von synthetischer Harnsäure der Firma E. MERCK zehn Minuten gekocht und die Lösung in einen angewärmten ERLÉNMEYER Kolben filtriert, um jeden auftretenden Temperaturunterschied möglichst zu vermeiden. Anschließend wurde das Filtrat nochmals aufgeköcht um ganz sicher zu sein, daß noch keine Kristalle ausgefallen sind. Denn solche können während des Abfiltrierens durch den entstandenen Temperatursprung als orthorhombische Modifikation bereits auskristallisieren. Am Schluß resultiert dann trotz langsamen Abkühlens eine durch orthorhombische Kristalle verunreinigte monokline Form der Harnsäure. Das aufgeköchte Filtrat läßt man unter der Sparflamme eines Bunsenbrenners bei Zimmertemperatur abkühlen und filtriert die überstehende Lösung von den ausgefallenen Kristallen ab. Nach dem Trocknen der Kristalle wird mit ihnen in derselben Weise verfahren wie mit dem Steinpulver, indem sie in Vaseline eingebettet und der Röntgenstrukturanalyse unterzogen werden, bei der sich letzten Endes herausstellt, ob die Reinsubstanz oder eine Verunreinigung durch die andere Modifikation der Harnsäure vorliegt.

Zur Herstellung der instabilen orthorhombischen Form der Harnsäure, die sich beim raschen Abkühlen bildet, bedienen wir uns der Verdampfungsmethode. Dazu wurde das wieder aufgeköchte Filtrat einer gesättigten Harnsäurelösung unter ein Vakuum gesetzt, das mittels einer Wasserstrahlpumpe erzeugt wurde. Durch das Vakuum und die dadurch entstehende schnellere Verdampfung der Lösung kommt es zur Konzentrationserhöhung der Lösung und damit zum raschen Ausfall von orthorhombischen Kristallen. Diese sind nach dem Trocknen sofort in Vaseline einzubetten und röntgenanalytisch zu untersuchen, da sie sich infolge ihrer

Instabilität in monokline Kristalle umlagern.

Nach achtstündiger Belichtungszeit wurden die Röntgenaufnahmen nach den üblichen Vorschriften entwickelt, und anschließend von allen Diagrammen die relativen Abstände der Interferenzlinien von der Linie des Primärstrahls mit Hilfe eines VERNIER-Kreises (= Gradmesser mit NONIUS-Skala in hundertstel Millimetereinteilung) ausgemessen. Dabei waren die Interferenzlinien, die durch die Vaseline als Einbettmittel hervorgerufen wurden, zu berücksichtigen. Von den ausgemessenen Abständen der Interferenzlinien aller Steine (siehe Tabelle 12 und 13) sowie der synthetischen Harnsäure (E. MERCK) und ihrer beiden selbst hergestellten Modifikationen wurden die Mittelwerte gebildet und diese in den Tabellen 6, 7 und 8 zusammengestellt. Unabhängig von den experimentell gefundenen Werten wurden für die monokline und orthorhombische Kristallart der Harnsäure die Netzebenenabstände für alle möglichen Reflexe mathematisch ermittelt nach der für das jeweilige Kristallsystem gültigen Formel. Diese lautet für das monokline System:

$$\sin^2 \vartheta = \frac{\lambda^2}{4} \left[\frac{h^2}{a^2 \sin^2 \beta} + \frac{k^2}{b^2} + \frac{l^2}{c^2 \sin^2 \beta} - \frac{2hl \cos \beta}{ac \sin^2 \beta} \right]$$

ϑ = Glanzwinkel

λ = Wellenlänge der verwendeten Röntgenstrahlen (Cu-K_β)
in ÅE = 1.392 Å

a, b, c = Abmessungen der Elementarzellenkanten in ÅE

β = schiefer Winkel im monoklinen System

h, k, l = MILLERSche Indizes zur Bezeichnung der Netzebenen

Einfacher lautet die Formel für das orthorhombische System, bei dem alle drei Winkel 90° betragen:

$$\sin^2 \vartheta = \frac{\lambda^2}{4} \left[\frac{h^2}{a^2} + \frac{k^2}{b^2} + \frac{l^2}{c^2} \right]$$

Um die experimentell ermittelten Interferenzlinien mit den errechneten und auch mit den in der Literatur angegebenen Werten vergleichen zu können, gelten folgende Beziehungen:

$$\frac{2 \sin \vartheta}{\lambda} = \frac{1}{d} \left[\overset{\circ}{\text{AE}} \right] \text{ und } \vartheta = 1^\circ \hat{=} d = 4 \text{ mm.}$$

Da bei der monoklinen Form der Harnsäure die Raumgruppe (= $P 2_1/a$) von RINGERTZ (1965) bestimmt wurde, können die konstanten Reflexauslöschungen angegeben werden:

Serielle Auslöschungen für die $0k0$ -Reflexe, wenn

$$k = 2n + 1 \text{ (= ungerade) ist.}$$

Zonale Auslöschungen für die $h0l$ -Reflexe, wenn

$$h = 2n + 1 \text{ ist.}$$

Leider gelang es RINGERTZ nicht, die Raumgruppe für die orthorhombische Form der Harnsäure mit Sicherheit zu bestimmen.

Aufgrund der Röntgenfeinstrukturuntersuchungen mit einer WEISSENBERG-Kamera mit Cu-K_α -Strahlung ergaben sich Reflexauslöschungen für die $hk0$ -Reflexe, wenn

$$k = 2n + 1 \text{ ist.}$$

Die Intensitäten der Interferenzlinien wurden von den beiden Modifikationen der Harnsäure und von jeweils einem, für die betreffende Kristallart typischen Steinpulver (Stein Nr. 22 und 29) mit dem Photometer und elektronischen Kompensograph K 77 P 2-051 der Firma SIEMENS graphisch dargestellt. (Siehe Abbildung 7 mit 10.)

4. Lösbarkeitsuntersuchungen von Harnsäure und Harnsäuresteinen⁺⁾

Mit einer 10^{-4} molaren Harnsäurelösung (16.8 mg Harnsäure pro 1000 ml dest. Wasser) wurde das Absorptionsspektrum für Harnsäure ermittelt. Hierzu wurde die Extinktion der 10^{-4} molaren Harnsäurelösung in dem Wellenlängenbereich von $\lambda = 250 \text{ m}\mu$ bis $\lambda = 345 \text{ m}\mu$ mit dem Photometer PM Q II von ZEISS gemessen, graphisch dargestellt, und das Absorptionsmaximum für Harnsäure bestimmt.

Für die Lösbarkeitsuntersuchungen wurde die synthetische Harnsäure verwendet. Für jeden Versuch wurden die monokline und orthorhombische Modifikation der Harnsäure aus der synthetischen Harnsäure frisch hergestellt und röntgenographisch geprüft. Dabei ließen die Röntgendiagramme der beiden Harnsäuremodifikationen erkennen, daß sowohl die monokline wie die orthorhombische Modifikation jeweils Spuren von der anderen Modifikation der Harnsäure enthielt.

Als Vertreter für die zwei Arten von Harnsäuresteinen wurden der Stein Nr. 4 und der Stein Nr. 29, die beide relativ groß waren, genommen, um genügend Steinsubstanz für die Lösbarkeitsuntersuchungen zu haben.

Sämtliche Lösungsversuche wurden bei einem konstanten p_H -Wert von 5.5 durchgeführt, der mit Natriumphosphat abgepuffert worden war, und wenn nötig, mit konzentrierter Natronlauge nachgestellt wurde.

Die Lösbarkeit von synthetischer Harnsäure, ihren beiden Modifikationen, dem monoklinen Steinpulver und dem monoklin-

⁺⁾ Wir verwenden hier den Begriff Lösbarkeit, der sich von der sog. Sättigungslöslichkeit unterscheiden kann, der aber den physiologischen Verhältnissen näher kommt. Unter Lösbarkeit wollen wir die in einer Stunde bei einer bestimmten Temperatur in Lösung gehende Molzahl der Harnsäure verstehen.

orthorhombischen Steinpulver wurde in jeweils drei verschiedenen Lösungsmitteln bestimmt.

Lösung I : 0.1 m Natriumphosphatpufferlösung.

Lösung II : 0.1 m Natriumphosphatpufferlösung +
0.1 g Zitronensäure (E. MERCK) pro 100 ml
Natriumphosphatpufferlösung.

Lösung III: 0.1 m Natriumphosphatpufferlösung +
2.0 g Zitronensaft pro 100 ml Natriumphosphat-
pufferlösung.

Die unten angegebenen Mengen der Substrate wurden mit der betreffenden Lösung jeweils auf 100 ml in einem ERLLENMEYER Kolben aufgefüllt.

a. Lösungsversuche in 0.1 m Natriumphosphatpuffer-
lösung bei $p_H = 5.5$

1. mit synthetischer Harnsäure (E. MERCK): 0.25 g
2. mit der monoklinen Form der Harnsäure : 0.25 g
3. mit der orthorhombischen Form der Harnsäure: 0.25 g
4. mit dem monoklinen Steinpulver (Nr. 4): 0.25 g
5. mit dem monoklin-orthorhomb. Steinpulver (Nr. 29): 0.25g

b. Lösungsversuche in 0.1 m Natriumphosphatpuffer-
lösung unter Zusatz von 0.1 g Zitronensäure (E. MERCK)
pro 100 ml Lösung bei $p_H = 5.5$

1. mit synthetischer Harnsäure (E. MERCK): 0.25 g
2. mit der monoklinen Form der Harnsäure : 0.11 g
3. mit der orthorhombischen Form der Harnsäure: 0.21 g
4. mit dem monoklinen Steinpulver (Nr. 4): 0.25 g
5. mit dem monoklin-orthorhomb. Steinpulver (Nr. 29): 0.13g

c. Lösungsversuche in 0.1 m Natriumphosphatpuffer-

lösung unter Zusatz von 2.0 g Zitronensaft pro 100 ml

Lösung bei $p_H = 5.5$

1. mit synthetischer Harnsäure (E. MERCK): 0.25 g
2. mit der monoklinen Form der Harnsäure : 0.25 g
3. mit der orthorhombischen Form der Harnsäure: 0.25 g
4. mit dem monoklinen Steinpulver (Nr. 4): 0.15 g
5. mit dem monoklin-orthorhomb. Steinpulver (Nr. 29): 0.15g

Für die Lösbarkeitsbestimmungen wurden jeweils sieben Messungen bei verschiedenen Temperaturen - 20° C, 25° C, 30° C, 35° C, 37° C, 40° C und 45° C - durchgeführt derart, daß die Extinktion der betreffenden gelösten Substanz mit dem Photometer PM Q II von ZEISS im UV-Bereich bei der Wellenlänge $\lambda = 291 \text{ m}\mu$ bestimmt wurde. Die verwendete Wellenlänge entspricht dem Absorptionsmaximum für Harnsäure. Die Umrechnung der Extinktionswerte auf die Lösbarkeitswerte erfolgt nach der Formel:

$$\epsilon = \frac{E}{c \cdot d}$$

E = Extinktion

c = Konzentration in mol/l

d = Schichtdicke der Quarzküvette in cm = 1 cm

ϵ = molarer dekadischer Extinktionskoeffizient [1/mol.cm]

Der molare Extinktionskoeffizient ist aus der Extinktion des Absorptionsmaximums der 10^{-4} molaren Harnsäurelösung zu errechnen:

$$E_{\text{max.}} = 1.115 \quad (\text{Siehe Seite 53.})$$

$$\epsilon = \frac{1.115}{10^{-4}} = 1.115 \cdot 10^4$$

Nun kann für jeden Extinktionswert die Lösbarkeit bzw. Konzentration bestimmt werden nach der Gleichung:

$$c = \frac{E}{1.115 \cdot 10^4} = E \cdot 0.89686 \cdot 10^{-4}$$

Die gefundenen Konzentrationswerte (siehe Tabelle 14 mit 16) wurden in einem Koordinatensystem gegen die Temperatur aufgetragen. (Siehe Abbildung 12 mit 16.)

B. Eigene Untersuchungsbefunde

1. Ergebnisse der Röntgenaufnahmen und Schlifpräparate
der Harnsäuresteine. (Siehe auch unter IV/A und IV/A 1.)

Von den acht Konkrementen, bei denen Röntgenaufnahmen durchgeführt wurden, zeigten sechs Harnsäuresteine (Stein Nr. 1, 3, 22, 26, 30 und 33) wohl einen deutlichen homogenen Schatten, waren aber nicht scharf konturiert mit Ausnahme von Stein Nr. 22 und Nr. 33, die beide eine glatte, kieselsteinartige Oberfläche hatten und deshalb scharfe Konturen aufwiesen. Zwei Harnsäuresteine (Stein Nr. 5 und 29) ließen auf dem Röntgenbild eine annähernd konzentrische Schichtung erkennen. Die Schlifflächen aller angefertigten Präparate wiesen eine regelmäßige konzentrische Schichtung auf - siehe Abbildung 21 - mit mehr oder minder dicht aufeinanderfolgenden Lagen, die teilweise sehr locker angeordnet waren wie bei Stein Nr. 5 - siehe Abbildung 22 - und Stein Nr. 29. Bei Stein Nr. 22 war die radiäre Streifung sehr gut zu erkennen - siehe Abbildung 23. Eine Ausnahme bildete der gemischte Harnsäurestein Nr. 7, bei dem der aus radiär angeordneten Calciumoxalatkristallen bestehende, exzentrisch liegende Kern von regelmäßig aufeinanderfolgenden Harnsäureschichten umgeben wurde - siehe Abbildung 24.

2. Ergebnisse der qualitativ chemischen Analyse
der Harnsäuresteine. (Siehe auch unter IV/A 2.)

Bei der chemischen Untersuchung von insgesamt 33 Harnsäuresteinen wurde in allen Fällen ein eindeutig positiver Ausfall der Murexidprobe verzeichnet. Dagegen waren Oxalat und Phosphat sowie Calcium und Magnesium bei 32 Harnsäuresteinen chemisch nicht nachweisbar. Es fand sich lediglich ein Harnsäuremischstein (Stein Nr. 7), bei dem der Kern aus Calciumoxalat und die Schalensubstanz aus Harnsäure bestand. Der Ammoniumnachweis mußte ausnahmslos nach mehr oder minder langer Reaktionszeit als schwach positiv gewertet werden, bei Stein Nr. 3a, 18, 26 und 29 sogar stärker positiv.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß bei der chemischen Analyse von 33 Harnsäuresteinen 32 Steine als reine Harnsäuresteine identifiziert wurden und ein Stein als Mischstein, bestehend aus Harnsäure und Calciumoxalat.

3. Ergebnisse der Röntgenstrukturanalyse von Harnsäure
und Harnsäuresteinen. (Siehe auch unter IV/A 3.)

a. Ergebnisse der Röntgenstrukturanalyse von Harnsäure.

Die Röntgendiagramme der synthetischen Harnsäure (E. MERCK) und ihrer selbst hergestellten monoklinen Modifikation deckten sich vollkommen, was die Lage der Interferenzlinien betraf. (Siehe Tabelle 6.) Hinsichtlich der Intensitäten ließ sich qualitative Übereinstimmung feststellen. Auch bei verschiedenen Präparaten der synthetischen Harnsäure fanden sich geringe

Intensitätsunterschiede, deren Ursache unbekannt ist. Auf dem Diagramm der orthorhombischen Form der Harnsäure fiel eine Anzahl von Interferenzlinien bezüglich der Lage mit Linien des monoklinen Harnsäurediagramms zusammen, aber es traten auch noch zusätzlich Linien auf, die bei der monoklinen Form nicht erschienen. Umgekehrt wies das Diagramm der monoklinen Harnsäure Linien auf, die bei der orthorhombischen Harnsäure nicht vorkamen. (Siehe Tabelle 7 und vergleiche Tabelle 6 mit Tabelle 7.)

Die Diagramme, die von synthetischer Harnsäure, der monoklinen und orthorhombischen Form aus den Lösungsversuchen aufgenommen wurden, indem die betreffende Lösung mit Bodenkörper filtriert und das trockene Filtrat analysiert wurde, stimmten alle überein und waren identisch mit dem monoklinen Harnsäurediagramm.

b. Ergebnisse der Röntgenstrukturanalyse von Harnsäuresteinen.

Die Röntgenstrukturanalyse von 33 Harnsäuresteinen lieferte zwei verschiedene Steindiagramme. Die Diagramme von 24 Harnsäuresteinen waren inbezug auf die Lage der Interferenzlinien identisch mit dem Diagramm der monoklinen Harnsäure. (Siehe Tabelle 8.) Die Intensitäten der einander entsprechenden Linien stimmten in qualitativer Hinsicht überein. Die Diagramme der übrigen neun Harnsäuresteine wiesen alle Interferenzlinien des monoklinen Harnsäurediagramms auf. Zusätzlich traten aber noch Linien auf, die bezüglich ihrer Lage mit Linien des orthorhombischen Harnsäurediagramms zur Deckung gebracht werden konnten und von denen vier Linien besonders auffallend waren

mit den Abständen

$$d = 18.22 \text{ mm},$$

$$d = 26.91 \text{ mm},$$

$$d = 49.80 \text{ mm und}$$

$$d = 51.33 \text{ mm}.$$

(Siehe Tabelle 8.)

Das Diagramm des Kernmaterials von Stein Nr. 7 zeigte ein von allen Harnsäuresteindiagrammen völlig verschiedenes Bild und stimmte mit dem Vergleichsdiagramm von Calciumoxalat überein. Dagegen unterschied sich bei Stein Nr. 33 das Diagramm des Kernmaterials in keiner Weise von dem Diagramm der Schalensubstanz.

Die vom gleichen Patienten aufgenommenen Diagramme verschiedener Harnsäuresteine (Stein Nr. 3 a, b; 22 a, b; 27 a, b, c) erwiesen sich immer als identisch.

Bei den Diagrammen der beiden Steinpulver aus den Lösungsversuchen (Stein Nr. 4 und 29) konnte im Vergleich mit ihren Diagrammen, bevor sie zu den Lösungsversuchen verwendet wurden, keine Änderung festgestellt werden.

Die Ergebnisse der Röntgenstrukturanalyse der Harnsäuresteine veranschaulicht Tabelle 5.

Von den 33 untersuchten Harnsäuresteinen, von denen 20 Steine in der Blase und 13 Steine in den oberen Harnwegen gelegen waren, bestanden 32 Steine aus reiner Harnsäure, und ein Stein war gemischt. Von den 20 Blasensteinen waren 17 Steine aus der monoklinen Harnsäure zusammengesetzt und drei Steine aus der monoklinen und orthorhombischen Harnsäure. Unter den 13 Harnsäuresteinen der oberen Harnwege fanden sich sechs monokline Harnsäuresteine, sechs monoklin-orthorhombische Harnsäuresteine

und ein Harnsäuremischstein, dessen Schale die monokline Harnsäure enthielt und dessen Kern aus Calciumoxalat bestand.

		obere Harnwege		Blase	
		13		20	
		mono- klin	monokl.- orthorh.	mono- klin	monokl.- orthorh.
Anzahl der reinen Harnsäuresteine	32	6	6	17	3
Anzahl der gemischten Harnsäuresteine	1	1	-	-	-
Anzahl der untersuchten Harnsäuresteine	33	7	6	17	3

Tab. 5. Häufigkeit der Verteilung von monoklinen Harnsäuresteinen und monoklin-orthorhombischen Harnsäuresteinen auf die oberen Harnwege und die Blase.

Die errechneten Abstände der Interferenzlinien beider Harnsäuremodifikationen nach den auf Seite 32/33 angegebenen Formeln stimmen recht gut mit den experimentell ermittelten Lagen überein unter Berücksichtigung des kameraabhängigen Umrechnungsfaktors der Abstände von mm auf $^{\circ}\lambda$. (Dieser Faktor wurde durch Eichung mit Steinsalzdiagrammen überprüft.) Tabelle 6 und 7 geben eine Übersicht über die errechneten Werte und die experimentell gefundenen Mittelwerte der Interferenzlinien der monoklinen und orthorhombischen Harnsäure.

Abbildung 20 zeigt die Röntgendiagramme der monoklinen und orthorhombischen Harnsäuremodifikation sowie eines monoklinen und eines monoklin-orthorhombischen Harnsäuresteines (Stein Nr. 18 und 29) jeweils im Vergleich mit dem Diagramm der synthetischen monoklinen Harnsäure (E. MERCK).

Monokline Harnsäure			Monokline Harnsäure			Monokline Harnsäure		
synth.	s. h.		synth.	s. h.		synth.	s. h.	
obs.	obs.	calc.	obs.	obs.	calc.	obs.	obs.	calc.
d [mm]			d [°Å]			d [Å]		
24.41	24.40	24.36	6.10	6.10	6.09	6.55	6.55	6.56
28.46	28.45	28.40	7.12	7.11	7.10	5.61	5.62	5.63
32.63	32.70	32.60	8.16	8.18	8.15	4.90	4.89	4.91
33.68	33.70	33.64	8.42	8.43	8.41	4.75	4.75	4.76
41.67	41.60	41.52	10.42	10.40	10.38	3.85	3.86	3.86
44.98	us	44.68	11.25	us	11.17	3.57	us	3.59
49.16	49.25	49.00	12.29	12.31	12.25	3.27	3.26	3.28
50.63	50.70	50.60	12.66	12.68	12.65	3.18	3.17	3.18
52.10	52.05	52.00	13.03	13.01	13.00	3.09	3.09	3.09
55.33	55.45	53.68	13.83	13.86	13.42	2.91	2.91	3.00
56.30	56.25	56.20	14.08	14.06	14.05	2.86	2.87	2.87
57.77	57.85	57.72	14.44	14.46	14.43	2.79	2.79	2.79
61.71	61.95	61.72	15.43	15.49	15.43	2.62	2.61	2.62
63.00	63.15	62.96	15.75	15.79	15.74	2.56	2.56	2.57
65.99	65.95	65.88	16.50	16.49	16.47	2.45	2.45	2.45
66.93	67.35	67.16	16.73	16.84	16.79	2.42	2.40	2.41
70.20	70.20	70.16	17.55	17.55	17.54	2.31	2.31	2.31
71.31	71.45	71.16	17.83	17.86	17.79	2.27	2.27	2.28
72.46	72.55	72.36	18.12	18.14	18.09	2.24	2.24	2.24
74.47	74.55	74.24	18.62	18.64	18.56	2.18	2.18	2.19
76.57	us	75.88	19.14	us	18.97	2.12	us	2.14
77.81	77.75	77.56	19.45	19.44	19.39	2.09	2.09	2.10
80.25	80.15	80.24	20.06	20.04	20.06	2.03	2.03	2.03
82.00	83.00	82.24	20.50	20.75	20.56	1.99	1.96	1.98
84.64	84.45	84.48	21.16	21.11	21.12	1.93	1.93	1.93
85.48	85.55	85.36	21.37	21.39	21.34	1.91	1.91	1.91
87.19	87.20	87.08	21.80	21.80	21.77	1.87	1.87	1.88
89.20	us	88.36	22.30	us	22.09	1.83	us	1.85
90.71	90.80	90.68	22.68	22.70	22.67	1.80	1.80	1.81
91.62	91.70	91.52	22.91	22.93	22.88	1.79	1.79	1.79
94.31	94.35	93.28	23.58	23.59	23.32	1.74	1.74	1.76

Tab. 6. Die Röntgeninterferenzen von synthetischer monokliner Harnsäure (E. MERCK) und ihrer selbst hergestellten monoklinen Modifikation, verglichen mit den errechneten Netzebenenabständen der monoklinen Harnsäure. (Jede einzelne Interferenzlinie ist charakterisiert durch den ihr entsprechenden Netzebenenabstand.)
d = Netzebenenabstand in mm, °Å und ÅE
us = unsichtbar.

Orthorhombische Harnsäure		Orthorhombische Harnsäure		Orthorhombische Harnsäure	
obs.	calc.	obs.	calc.	obs.	calc.
d [mm]		d [°Å]		d [Å]	
18.28	18.20	4.57	4.55	8.73	8.78
26.95	26.76	6.74	6.69	5.93	5.97
28.53	28.28	7.13	7.07	5.60	5.66
38.18	37.92	9.55	9.48	4.20	4.22
47.33	47.12	11.83	11.78	3.40	3.41
49.85	49.56	12.46	12.39	3.23	3.24
50.55	50.28	12.64	12.57	3.18	3.20
51.48	51.12	12.87	12.78	3.13	3.15
us	53.56	us	13.39	us	3.00
56.15	55.96	14.04	13.99	2.87	2.88
58.38	58.20	14.60	14.55	2.76	2.77
us	59.28	us	14.82	us	2.72
63.10	62.80	15.78	15.70	2.56	2.57
us	67.16	us	16.79	us	2.41
us	69.72	us	17.43	us	2.32
us	71.08	us	17.77	us	2.28
us	72.28	us	18.07	us	2.24
74.00	72.92	18.50	18.23	2.19	2.22
us	73.96	us	18.49	us	2.19
us	75.92	us	18.98	us	2.11
us	77.36	us	19.34	us	2.10
79.80	79.92	19.95	19.98	2.04	2.04
80.90	80.52	20.23	20.13	2.01	2.02
82.30	82.20	20.58	20.55	1.98	1.98
84.56	84.24	21.14	21.06	1.93	1.94
us	85.84	us	21.46	us	1.90
us	86.60	us	21.65	us	1.89
89.40	89.00	22.35	22.25	1.83	1.84
89.88	89.52	22.47	22.38	1.82	1.83
us	90.56	us	22.64	us	1.81
us	92.04	us	23.01	us	1.78
97.25	97.08	24.31	24.17	1.69	1.70

Tab. 7. Die Röntgeninterferenzen der selbst hergestellten orthorhombischen Harnsäuremodifikation, verglichen mit den errechneten Netzebenenabständen der orthorhombischen Harnsäure.
(Jede einzelne Interferenzlinie ist charakterisiert durch den ihr entsprechenden Netzebenenabstand.)
d = Netzebenenabstand in mm, °Å und Å
us = unsichtbar.

Monokline Harnsäure			Mono- Monokl.-		Orthorhombische	
	synth.	s. h.	klines	orthorh.	Harnsäure	
			Steinpulver		s. h.	
calc.	obs.	obs.	obs.	obs.	obs.	calc.
-	-	-	-	18.22	18.28	18.20
24.36	24.41	24.40	24.42	24.44	-	-
-	-	-	-	26.91	26.95	26.76
28.40	28.46	28.45	28.48	28.44	28.53	28.28
32.60	32.63	32.70	32.60	32.62	-	-
33.64	33.68	33.70	33.66	33.69	-	-
-	-	-	-	38.04	38.18	37.92
41.52	41.67	41.60	41.65	41.72	-	-
44.68	44.98	us	44.93	44.94	-	-
-	-	-	-	46.86	47.33	47.12
49.00	49.16	49.25	49.15	49.22	-	-
-	-	-	-	49.80	49.85	49.56
50.60	50.63	50.70	50.49	50.54	50.55	50.28
-	-	-	-	51.33	51.48	51.12
52.00	52.10	52.05	51.98	52.07	-	-
53.68	55.33	55.45	us	55.29	us	53.56
56.20	56.30	56.25	56.20	56.30	56.15	55.96
57.72	57.77	57.87	57.84	57.89	-	-
-	-	-	-	58.53	58.38	58.20
-	-	-	-	59.59	us	59.28
61.72	61.71	61.95	61.70	61.80	-	-
62.96	63.00	63.15	62.94	63.02	63.10	62.80
65.88	65.99	65.95	65.93	65.98	-	-
67.16	66.93	67.35	66.93	66.89	us	67.16
70.16	70.20	70.20	70.01	70.06	us	69.72
71.16	71.31	71.45	71.18	71.24	us	71.08
72.36	72.46	72.55	72.43	72.54	us	72.28
-	-	-	-	73.95	74.00	72.92
74.24	74.47	74.55	74.41	74.45	us	73.96
75.88	76.57	us	75.86	76.01	us	75.92
77.56	77.81	77.75	77.71	77.80	us	77.36
-	-	-	-	79.83	79.80	79.92
80.24	80.25	80.15	80.19	80.32	80.90	80.52
82.24	82.00	83.00	82.10	82.14	82.30	82.20
84.48	84.64	84.45	84.52	84.64	84.56	84.24
85.36	85.48	85.55	85.29	85.98	us	85.84
87.08	87.19	87.20	86.97	87.25	us	86.60
88.36	89.20	us	88.95	89.45	89.40	89.00
-	-	-	-	us	89.88	89.52
90.68	90.71	90.80	90.70	90.78	us	90.56
91.52	91.62	91.70	91.59	91.68	us	92.04
93.28	94.31	94.35	94.12	94.18	-	-
-	-	-	-	97.20	97.25	97.08

Tab. 8. Errechnete Netzebenenabstände der monoklinen und orthorhombischen Harnsäure und Mittelwerte der gefundenen Interferenzlinien von Harnsäure und Harnsäuresteinen.

Netzebenenabstand in mm.

us = unsichtbar.

Monokline Harnsäure			Mono- Monokl.-		Orthorhombische	
synth.		s. h.	klines orthorh.		Harnsäure	
			Steinpulver		s. h.	
calc.	obs.	obs.	obs.	obs.	obs.	calc.
-	-	-	-	4.56	4.57	4.55
6.09	6.10	6.10	6.11	6.11	-	-
-	-	-	-	6.73	6.74	6.69
7.10	7.12	7.11	7.12	7.11	7.13	7.07
8.15	8.16	8.18	8.15	8.16	-	-
8.41	8.42	8.43	8.42	8.42	-	-
-	-	-	-	9.51	9.55	9.48
10.38	10.42	10.40	10.41	10.43	-	-
11.17	11.25	us	11.23	11.24	-	-
-	-	-	-	11.72	11.83	11.78
12.25	12.29	12.31	12.29	12.31	-	-
-	-	-	-	12.45	12.46	12.39
12.65	12.66	12.68	12.62	12.64	12.64	12.57
-	-	-	-	12.83	12.87	12.78
13.00	13.03	13.01	13.00	13.02	-	-
13.42	13.83	13.86	us	13.82	us	13.39
14.05	14.08	14.06	14.05	14.08	14.04	13.99
14.43	14.44	14.46	14.46	14.47	-	-
-	-	-	-	14.63	14.60	14.55
-	-	-	-	14.90	us	14.82
15.43	15.43	15.49	15.43	15.45	-	-
15.74	15.75	15.79	15.74	15.76	15.78	15.70
16.47	16.50	16.49	16.48	16.50	-	-
16.79	16.73	16.84	16.73	16.72	us	16.79
17.54	17.55	17.55	17.50	17.52	us	17.43
17.79	17.83	17.86	17.80	17.81	us	17.77
18.09	18.12	18.14	18.11	18.14	us	18.07
-	-	-	-	18.49	18.50	18.23
18.56	18.62	18.64	18.60	18.61	us	18.49
18.97	19.14	us	18.97	19.00	us	18.98
19.39	19.45	19.44	19.43	19.45	us	19.34
-	-	-	-	19.96	19.95	19.98
20.06	20.06	20.04	20.05	20.08	20.23	20.13
20.56	20.50	20.75	20.53	20.54	20.58	20.55
21.12	21.16	21.11	21.13	21.16	21.14	21.06
21.34	21.37	21.39	21.32	21.50	us	21.46
21.77	21.80	21.80	21.74	21.81	us	21.65
22.09	22.30	us	22.24	22.36	22.35	22.25
-	-	-	-	us	22.47	22.38
22.67	22.68	22.70	22.68	22.70	us	22.64
22.88	22.91	22.93	22.90	22.92	us	23.01
23.32	23.58	23.59	23.53	23.55	-	-
-	-	-	-	24.30	24.31	24.17

Tab. 9. Errechnete Netzebenenabstände der monoklinen und orthorhombischen Harnsäure und Mittelwerte der gefundenen Interferenzlinien von Harnsäure und Harnsäuresteinen.

Netzebenenabstand in $^{\circ}\lambda$.

us = unsichtbar.

Monokline Harnsäure			Mono- Monokl.-		Orthorhombische	
	synth.	s. h.	klines	orthorh.	Harnsäure	
			Steinpulver			
calc.	obs.	obs.	obs.	obs.	s. h.	calc.
					obs.	
-	-	-	-	8.75	8.73	8.78
6.56	6.55	6.55	6.54	6.54	-	-
-	-	-	-	5.94	5.93	5.97
5.63	5.61	5.62	5.61	5.62	5.60	5.66
4.91	4.90	4.89	4.91	4.90	-	-
4.76	4.75	4.75	4.75	4.75	-	-
-	-	-	-	4.21	4.20	4.22
3.86	3.85	3.86	3.85	3.85	-	-
3.59	3.57	us	3.57	3.57	-	-
-	-	-	-	3.43	3.40	3.41
3.28	3.27	3.26	3.27	3.26	-	-
-	-	-	-	3.23	3.23	3.24
3.18	3.18	3.17	3.19	3.18	3.18	3.20
-	-	-	-	3.14	3.13	3.15
3.09	3.09	3.09	3.09	3.09	-	-
3.00	2.91	2.91	us	2.91	us	3.00
2.87	2.86	2.87	2.87	2.86	2.87	2.88
2.79	2.79	2.79	2.79	2.79	-	-
-	-	-	-	2.76	2.76	2.77
-	-	-	-	2.71	us	2.72
2.62	2.62	2.61	2.62	2.61	-	-
2.57	2.56	2.56	2.57	2.56	2.56	2.57
2.45	2.45	2.45	2.45	2.45	-	-
2.41	2.42	2.40	2.42	2.42	us	2.41
2.31	2.31	2.31	2.31	2.31	us	2.32
2.28	2.27	2.27	2.28	2.28	us	2.28
2.24	2.24	2.24	2.24	2.24	us	2.24
-	-	-	-	2.19	2.19	2.22
2.19	2.18	2.18	2.19	2.18	us	2.19
2.14	2.12	us	2.14	2.14	us	2.14
2.10	2.09	2.09	2.09	2.09	us	2.10
-	-	-	-	2.04	2.04	2.04
2.03	2.03	2.03	2.03	2.03	2.01	2.02
1.98	1.99	1.96	1.98	1.98	1.98	1.98
1.93	1.93	1.93	1.93	1.93	1.93	1.94
1.91	1.91	1.91	1.91	1.90	us	1.90
1.88	1.87	1.87	1.88	1.87	us	1.89
1.85	1.83	us	1.84	1.83	1.83	1.84
-	-	-	-	us	1.82	1.83
1.81	1.80	1.80	1.80	1.80	us	1.81
1.79	1.79	1.79	1.79	1.79	us	1.78
1.76	1.74	1.74	1.74	1.74	-	-
-	-	-	-	1.69	1.69	1.70

Tab. 10. Errechnete Netzebenenabstände der monoklinen und orthorhombischen Harnsäure und Mittelwerte der gefundenen Interferenzlinien von Harnsäure und Harnsäuresteinen.
Netzebenenabstand in $\text{\AA}$.
us = unsichtbar.

BRANDEN- BERGER, QUERVAIN u. SCHINZ	PRIEN u. FRONDEL	LAGER- GREN ⁺	HÖSLI	Mono- Mono.- klines ortho. Steinpulver		Monokline Harnsäure		Orthorhomb. Harnsäure	
				obs.	obs.	obs.	calc.	obs.	calc.
1947	1947	1956	1957			1966			
-	-	-	8.87	-	8.75	-	-	8.73	8.78
6.55	6.69	6.61	6.55	6.54	6.54	6.55	6.56	-	-
-	-	-	-	-	5.94	-	-	5.93	5.97
5.60	5.70	5.64	5.46	5.61	5.62	5.62	5.63	5.60	5.66
4.94	4.98	4.95	4.89	4.91	4.90	4.89	4.91	-	-
-	4.79	4.77	-	4.75	4.75	4.75	4.76	-	-
-	-	-	4.20	-	4.21	-	-	4.20	4.22
3.87	3.91	3.89	3.83	3.85	3.85	3.86	3.86	-	-
-	3.75	3.73	-	✱	✱	✱	3.70	✱	3.70
-	3.59	3.59	-	3.57	3.57	us	3.59	-	-
-	3.44	-	-	-	3.43	-	-	3.40	3.41
3.28	3.30	3.29	3.27	3.27	3.26	3.26	3.28	-	-
-	-	-	-	-	3.23	-	-	3.23	3.24
-	3.22	3.20	3.19	3.19	3.18	3.17	3.18	3.18	3.20
-	-	-	-	-	3.14	-	-	3.13	3.15
3.105	3.12	3.12	3.09	3.09	3.09	3.09	3.09	-	-
-	3.02	3.00	-	us	2.91	2.91	3.00	us	3.00
2.88	2.90	2.88	2.87	2.87	2.86	2.87	2.87	2.87	2.88
2.79	2.81	2.80	2.78	2.79	2.79	2.79	2.79	-	-
-	-	-	-	-	2.76	-	-	2.76	2.77
-	-	-	-	-	2.71	-	-	us	2.72
-	2.65	2.63	-	2.62	2.61	2.61	2.62	-	-
2.57	2.59	2.58	2.56	2.57	2.56	2.56	2.57	2.56	2.57
2.455	2.47	2.46	-	2.45	2.45	2.45	2.45	-	-
2.416	2.42	2.42	-	2.42	2.42	2.40	2.41	us	2.41
-	-	-	2.35	-	us	-	-	us	2.36
-	2.34	2.32	-	2.31	2.31	2.31	2.31	us	2.32
2.275	2.30	2.28	-	2.28	2.28	2.27	2.28	us	2.28
2.242	-	2.24	-	2.24	2.24	2.24	2.24	us	2.24
-	-	-	-	-	2.19	-	-	2.19	2.22
2.175	-	2.18	-	2.19	2.18	2.18	2.19	us	2.19
-	-	2.14	-	2.14	2.14	us	2.14	us	2.14
2.092	-	2.09	-	2.09	2.09	2.09	2.10	us	2.10
-	-	-	-	-	2.04	-	-	2.04	2.04
2.026	-	2.03	-	2.03	2.03	2.03	2.03	2.01	2.02
-	-	-	-	1.98	1.98	1.96	1.98	1.98	1.98
1.927	-	-	-	1.93	1.93	1.93	1.93	1.93	1.94
-	-	-	-	1.91	1.90	1.91	1.91	us	1.90
1.871	-	-	-	1.88	1.87	1.87	1.88	us	1.89
-	-	-	-	1.84	1.83	us	1.85	1.83	1.84
-	-	-	-	-	us	-	-	1.82	1.83
1.795	Dublett	-	-	1.80	1.80	1.80	1.81	us	1.81
-	-	-	-	1.79	1.79	1.79	1.79	us	1.78
1.747	-	-	-	1.74	1.74	1.74	1.76	-	-
-	-	-	-	-	1.69	-	-	1.69	1.70

Tab. 11. Die Röntgeninterferenzen von Harnsäuresteinen verschiedener Autoren und eigene Ergebnisse der Röntgenstrukturanalyse von Harnsäure und Harnsäuresteinen.

Netzebenenabstand in ÅE.

+ = Netzebenenabstände selbst errechnet anhand der publizierten Diffraktometerkurve.

✱ = Interferenzlinie fällt mit Vaseline-Linie zusammen.

Stein Nr. 1	2	3a	3b	4a	4b	4c	4d	5	6	7	8	9	10	11
24.45	24.30	24.65	24.50	24.40	24.55	24.55	24.35	24.25	24.40	24.30	24.45	24.40	24.45	24.35
28.60	28.45	28.75	28.50	28.35	28.65	28.50	28.30	28.30	28.40	28.45	28.50	28.55	28.50	28.55
32.75	32.50	32.85	32.60	32.50	32.80	32.75	32.25	32.50	32.60	32.55	32.65	32.50	32.65	32.50
33.70	33.60	33.80	33.65	33.50	33.95	33.75	33.35	33.65	33.65	33.65	33.65	33.55	33.65	33.50
41.75	41.70	41.90	41.65	41.45	41.95	41.80	41.40	41.55	41.50	41.65	41.75	41.55	41.70	41.50
us	us	us	44.85	44.65	45.05	45.10	us	us	us	us	45.00	us	44.95	us
49.20	49.15	49.55	49.15	48.85	49.30	49.35	48.80	49.00	49.10	49.15	49.25	49.05	49.15	49.05
50.60	50.55	50.75	50.35	50.25	50.60	50.70	50.20	50.30	50.45	50.55	50.55	50.50	50.50	50.30
52.05	52.10	52.15	52.00	51.70	52.20	52.20	51.65	51.80	52.00	52.00	52.05	51.95	52.00	51.90
56.35	56.35	56.45	56.10	55.95	56.45	56.45	55.80	56.00	56.15	56.15	56.25	56.20	56.25	56.10
57.95	57.80	58.25	57.80	57.65	58.15	58.10	57.35	57.55	57.70	57.70	57.90	57.80	57.95	57.85
61.95	61.75	62.25	61.70	61.35	61.95	62.00	61.25	61.40	us	us	61.55	us	61.60	61.60
63.15	63.05	63.55	62.80	62.65	63.15	63.25	62.40	62.75	62.90	62.80	63.00	62.85	62.95	62.75
66.00	66.05	66.25	65.85	65.80	66.25	66.15	65.40	65.75	us	65.70	65.90	65.90	66.00	65.75
us	66.95	us	67.05	66.60	67.20	67.25	66.40	66.60	66.65	us	67.10	us	67.00	66.85
70.45	70.20	70.30	69.90	69.75	70.25	70.30	69.25	69.95	69.95	69.85	70.10	69.85	70.15	69.85
71.45	71.20	71.60	71.05	70.80	71.30	71.50	70.60	71.00	us	71.00	71.30	70.90	71.25	71.05
72.50	72.60	72.85	72.50	72.10	72.75	72.80	71.90	72.15	72.30	72.30	72.45	72.30	72.45	72.35
74.65	74.55	74.95	74.35	74.05	74.65	74.70	73.70	74.05	74.30	74.20	74.55	74.25	74.55	74.35
us	us	us	75.85	76.15	75.90	76.10	75.00	76.05	us	us	us	75.80	76.05	us
us	us	78.00	77.70	us	77.95	77.85	77.05	77.65	us	77.65	77.80	77.65	77.80	us
80.15	us	80.60	80.05	79.80	80.50	80.45	79.35	80.25	us	80.10	80.45	80.10	80.25	80.15
us	us	us	us	81.45	82.55	us	us	82.30	us	us	us	us	us	us
us	us	us	us	84.00	84.70	84.85	us	us	us	us	us	us	us	us
us	us	85.50	us	84.90	us	85.85	us	us	us	us	us	us	us	us
us	us	us	87.05	us	us	us	us	us	us	us	us	86.80	us	us
us	us	us	us	us	us	us	us	88.85	us	us	us	us	us	us
91.05	90.60	91.20	90.60	90.15	90.95	91.10	90.05	90.45	90.70	90.80	90.80	90.50	90.75	90.75
91.95	91.50	92.05	91.65	91.05	92.05	92.00	90.90	91.30	91.60	91.55	91.55	91.45	91.60	91.50
us	us	us	93.95	94.05	94.45	us	93.40	93.95	93.85	94.25	us	us	us	94.10

Tab. 12. Interferenzlinien der monoklinen Harnsäuresteine mit

Abstand d in mm.

Stein Nr. 1 - 7 : Nierensteine

Stein Nr. 8 - 24: Blasensteine

↗ Nr. 8 - 19 lithotrypsier-
 te Solitärsteine
 ↘ Nr. 20 - 24 multiple
 "Kiesel"steine

Dieselbe Nummer bedeutet gleicher Patient, mit dessen Stein bzw. Steinen mehrere Untersuchungen durchgeführt wurden.

us = unsichtbar.

13	14	15	16	17	18a	18b	19	20	21	22a	22b	23	24	Mittel- wert M
24.60	24.20	24.35	24.50	24.50	24.40	24.50	24.40	24.25	24.50	24.30	24.50	24.25	24.50	24.42
28.60	28.40	28.40	28.50	28.60	28.45	28.55	28.50	28.40	28.55	28.40	28.50	28.35	28.50	28.48
32.80	32.45	32.60	32.60	32.70	32.75	32.60	32.60	32.50	32.60	32.45	32.60	32.45	32.60	32.60
33.90	33.55	33.55	33.75	33.85	33.75	33.65	33.65	33.55	33.80	33.60	33.65	33.60	33.65	33.66
41.80	41.45	41.55	41.65	41.80	41.60	41.80	41.70	41.55	41.70	41.55	41.65	41.55	41.70	41.65
us	us	us	us	us	us	us	us	us	us	us	us	us	us	us
49.25	48.90	49.05	49.20	49.40	49.05	49.30	49.10	49.05	49.20	49.05	49.15	49.10	49.25	49.15
50.70	50.25	50.55	50.55	50.75	50.55	50.75	50.60	50.35	50.65	50.40	50.35	50.30	50.40	50.49
52.20	51.75	51.95	52.00	52.15	51.95	52.20	52.05	51.85	52.10	51.75	52.00	51.75	51.90	51.98
56.45	55.95	56.15	56.25	56.40	56.25	56.45	56.15	56.00	56.25	56.05	56.10	56.05	56.10	56.20
57.95	57.50	57.85	58.20	57.75	58.05	57.85	57.70	57.70	57.85	57.75	57.80	57.75	57.95	57.84
us	us	us	61.90	us	61.60	61.70	us	us	61.90	61.45	61.70	us	us	61.70
63.15	62.65	63.05	62.95	63.15	62.90	63.25	62.95	62.90	63.00	62.80	62.80	62.75	63.00	62.94
66.10	us	65.85	65.95	66.35	65.90	66.20	65.85	65.85	65.95	65.85	65.85	us	65.70	65.93
67.15	us	66.75	67.00	67.40	66.85	66.90	66.85	67.05	67.00	us	67.05	us	67.00	66.93
70.15	69.75	70.10	69.85	70.30	70.15	70.35	69.95	70.10	70.00	69.80	69.90	70.05	69.85	70.01
71.30	71.00	71.15	71.20	71.40	71.25	71.50	71.25	71.30	71.25	71.00	71.05	us	71.05	71.18
72.65	72.10	72.30	72.45	72.70	72.35	72.60	72.50	72.20	72.55	72.30	72.50	72.35	72.50	72.43
74.65	74.05	74.30	74.45	74.70	74.30	74.75	74.35	74.45	74.55	74.20	74.35	74.30	74.45	74.41
us	us	us	75.75	us	us	us	75.95	us	us	us	75.85	us	us	75.86
78.00	us	77.65	77.70	us	77.85	us	77.60	us	us	77.55	77.70	us	us	77.71
us	us	80.15	80.40	us	80.15	80.40	us	us	80.40	79.95	80.05	us	80.35	80.19
us	us	us	us	us	us	us	us	us	us	us	us	us	us	82.10
us	us	us	us	us	us	us	us	us	us	us	us	us	us	84.52
us	us	us	us	us	us	85.10	us	us	us	85.10	us	us	us	85.29
us	us	us	us	us	us	us	us	us	us	us	87.05	us	us	86.97
us	us	us	us	us	us	89.10	us	us	us	88.90	us	us	us	88.95
91.00	90.15	90.45	90.95	91.10	90.65	90.60	90.75	90.50	90.90	90.50	90.60	90.55	91.10	90.70
91.90	91.05	91.45	91.65	91.90	91.55	91.75	91.45	91.40	91.75	91.50	91.65	91.45	91.80	91.59
us	us	us	94.30	us	94.30	us	94.30	us	94.30	94.20	93.95	us	94.25	94.12

Stein	
Nr.25	26
18.15	18.
24.40	24.
26.75	26.
28.30	28.
32.60	32.
33.75	33.
us	us
41.80	41.
us	us
46.50	us
49.35	49.
49.80	49.
50.55	50.
51.30	51.
52.00	52.
us	us
56.30	56.
57.95	57.
us	us
59.50	59.
61.80	62.
62.95	63.
66.00	66.
us	us
70.05	69.
71.15	71.
72.60	72.
us	us
74.55	74.
75.75	76.
us	us
us	us
80.25	us
us	us
us	us
us	us
us	us
us	us
90.70	us
91.60	us
us	us
us	us

Tab. 13. I

E

S

S

u

27a	27b	27c	28	29a	29b	29c	29d	30	31	32	33a	33b	33c	Mittelwert M
18.20	18.20	18.20	18.45	18.20	18.25	18.35	18.00	18.10	18.35	18.10	18.20	18.30	18.30	18.22
24.35	24.35	24.50	24.40	24.40	24.55	24.55	24.35	24.30	24.60	24.30	24.45	24.55	24.55	24.44
26.90	26.90	27.00	27.15	26.85	27.10	27.05	26.85	26.60	27.05	26.55	27.05	27.00	27.00	26.91
28.35	28.35	28.70	28.35	28.30	28.65	28.50	28.30	28.55	28.35	28.35	28.40	28.55	28.55	28.44
32.50	32.50	32.80	32.70	32.60	32.75	32.75	32.25	32.50	32.75	32.55	32.65	32.65	32.65	32.62
33.60	33.60	33.85	33.65	33.70	33.95	33.75	33.35	33.55	33.75	33.55	33.80	33.70	33.70	33.69
38.00	38.00	us	us	37.95	38.20	38.10	37.75	38.05	us	us	38.05	38.25	us	38.04
41.60	41.60	41.95	41.65	41.60	41.95	41.80	41.40	41.60	41.85	41.55	41.75	41.85	41.85	41.72
44.80	44.80	44.90	us	us	45.05	45.10	us	us	us	44.90	44.90	45.00	45.00	44.94
us	us	us	46.55	us	us	47.35	us	us	us	us	47.05	us	us	46.86
49.10	49.10	49.40	49.20	49.10	49.30	49.35	48.80	49.15	49.45	49.10	49.25	49.30	49.30	49.22
49.70	49.70	50.05	49.80	49.70	50.00	50.00	49.55	49.55	49.95	49.55	49.90	49.90	49.90	49.80
50.45	50.45	50.80	50.60	50.40	50.60	50.70	50.20	50.30	50.80	50.50	50.50	50.65	50.65	50.54
51.20	51.20	51.50	51.35	51.30	51.35	51.50	51.00	51.15	51.60	51.25	51.40	51.35	51.35	51.33
52.00	52.00	52.35	52.10	52.00	52.20	52.20	51.65	51.75	52.30	52.00	52.10	52.20	52.20	52.07
55.15	55.15	55.45	us	55.30	55.40	us	us	us	us	us	us	55.30	us	55.29
56.20	56.20	56.55	56.30	56.25	56.45	56.45	55.80	56.05	56.50	56.20	56.30	56.40	56.40	56.30
57.80	57.80	58.20	57.95	57.75	58.15	58.10	57.35	57.70	58.15	57.80	57.85	57.90	57.90	57.89
us	us	us	us	us	58.60	58.75	us	us	us	us	58.40	58.45	58.45	58.53
59.80	59.80	us	59.50	59.75	59.90	us	59.40	59.30	59.75	us	59.50	59.65	59.65	59.59
61.60	61.60	61.95	61.70	62.00	61.95	62.00	61.25	61.90	61.75	61.70	61.75	61.80	61.80	61.80
62.85	62.85	63.35	62.95	63.00	63.15	63.25	62.40	62.95	63.20	62.85	63.05	63.15	63.15	63.02
65.75	65.75	66.05	66.05	66.85	66.25	66.15	65.40	66.00	66.40	65.90	65.90	66.00	66.00	65.98
66.65	66.65	us	66.85	66.95	67.20	67.25	66.40	us	us	66.80	67.00	67.00	67.00	66.89
69.95	69.95	70.45	70.05	70.15	70.25	70.30	69.25	69.80	70.50	69.95	70.00	70.15	70.15	70.06
71.05	71.05	71.65	71.25	71.40	71.30	71.50	70.60	70.75	71.70	71.10	71.20	71.35	71.35	71.24
72.35	72.35	72.80	72.50	72.45	72.75	72.80	71.90	72.50	72.70	72.40	72.60	72.65	72.65	72.54
us	us	us	us	us	us	74.05	us	us	us	us	73.85	us	us	73.95
74.25	74.25	74.90	74.50	74.30	74.65	74.70	73.70	74.30	74.75	74.30	74.45	74.60	74.60	74.45
75.65	75.65	us	us	75.65	75.90	76.10	75.00	76.45	76.20	us	75.85	76.65	76.65	76.01
77.50	77.50	78.25	us	77.65	77.95	77.85	77.05	us	78.10	us	77.90	78.00	78.00	77.80
79.95	79.95	us	us	us	us	us	us	us	us	us	79.60	us	us	79.83
80.35	80.35	80.90	80.25	us	80.50	80.45	79.35	us	80.30	80.10	80.40	80.50	80.50	80.32
82.25	us	us	us	us	82.10	us	us	us	us	us	us	82.10	82.10	82.14
84.50	84.50	us	us	us	84.70	84.85	us	us	us	us	us	us	us	84.64
us	us	us	us	us	us	85.85	us	us	86.10	us	us	us	us	85.98
us	us	us	us	us	us	us	us	us	us	us	us	us	us	87.25
us	us	us	us	us	us	us	us	us	us	us	89.45	us	us	89.45
90.65	90.65	91.35	91.00	90.45	90.95	91.10	90.05	90.30	91.05	90.45	91.00	91.00	91.00	90.78
91.55	91.55	92.25	91.75	91.35	92.05	92.00	90.90	91.15	91.90	91.35	91.90	91.95	91.95	91.68
94.15	94.15	us	94.15	us	94.45	us	93.40	us	us	us	94.40	94.35	94.35	94.18
97.05	97.05	us	us	us	97.40	us	us	us	us	us	97.20	97.25	97.25	97.20

Referenzlinien der monoklin-orthorhombischen

Euresteine mit Abstand d in mm.

Nr. 25 - 30: Nierensteine

Nr. 31 und 32 lithotryp-
sierte Solitärsteine
Nr. 31 - 33: Blasensteine
Nr. 33 multiple "Kiesel"-
steine

unsichtbar.

Abb. 7. Photometerkurve der
monoklinen Hornsäure.
Zodizierete Linienabstände in mm

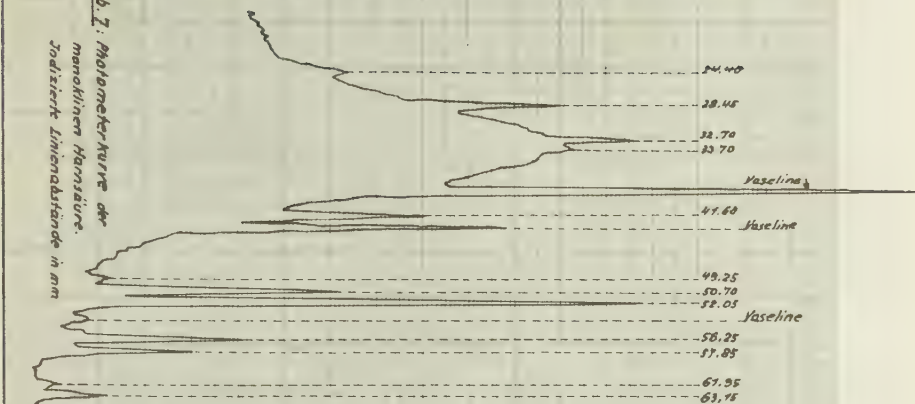


Abb. 8. Photometerkurve des
monoklinen Hornsäurestoffs
(Wein Nr. 22)
Zodizierete Linienabstände in mm

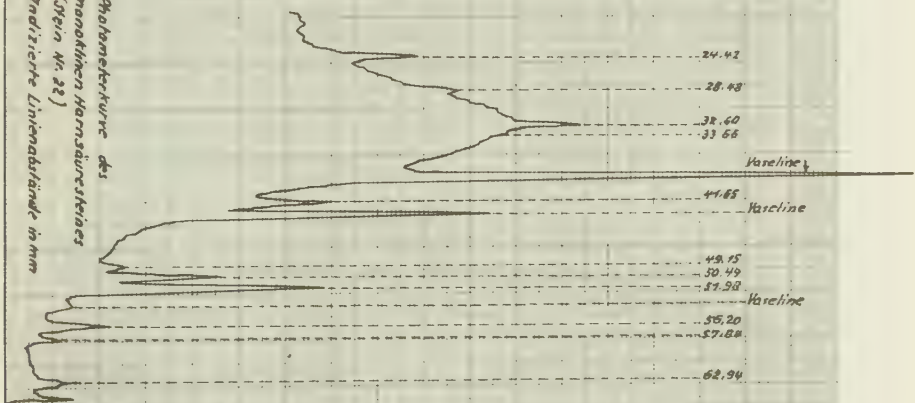


Abb. 9: Photometrie der
orthorhombischen Hornsteine
Indizierte Linienabstände in mm

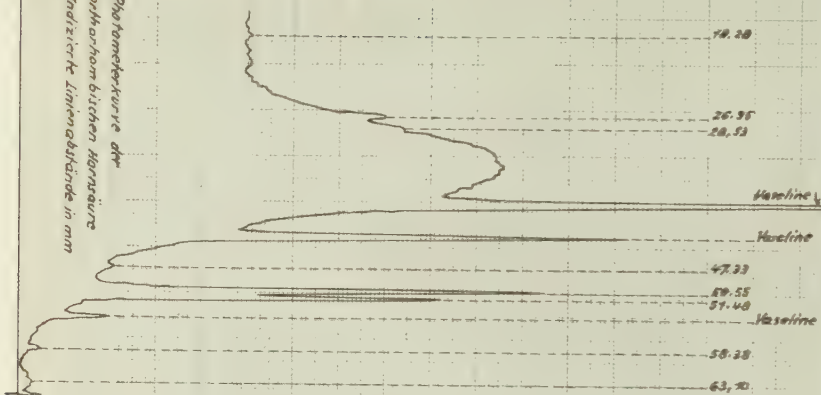
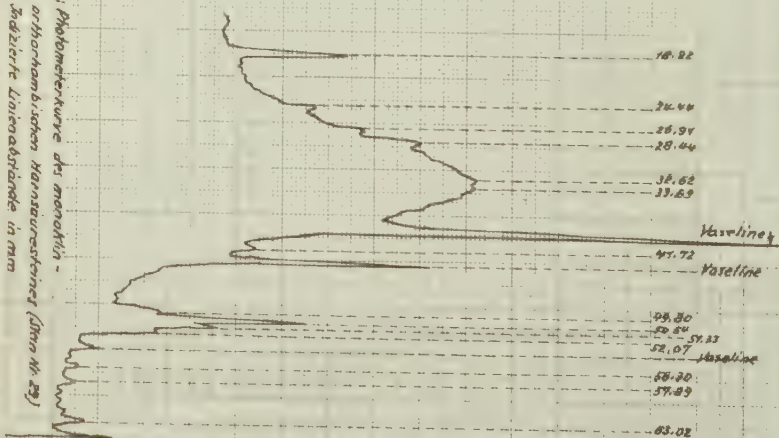


Abb. 10: Photometrie der monoklin -
orthorhombischen Hornsteine (im W. 29)
Indizierte Linienabstände in mm



4. Ergebnisse der Lösbarkeitsuntersuchungen von Harnsäure und Harnsäuresteinen. (Siehe auch unter IV/A 4.)

Aus den ermittelten Extinktionswerten einer 10^{-4} molaren Harnsäurelösung kann das Absorptionsspektrum für Harnsäure mit ihrem Maximum bei $\lambda = 291 \text{ m}\mu$ angegeben werden. (Siehe Abbildung 11.)

$\lambda \text{ [m}\mu\text{]}$	E
250	0.455
255	0.300
260	0.248
265	0.286
270	0.391
275	0.563
280	0.779
285	0.981
286	1.02
287	1.05
288	1.075
288.5	1.085
289	1.09
289.5	1.10
290	1.105
290.5	1.11
291	1.115
291.5	1.115
292	1.11
292.5	1.105
293	1.10
294	1.085
295	1.065
300	0.83
305	0.471
310	0.188
315	0.062
320	0.024
325	0.018
330	0.016
335	0.015
340	0.014
345	0.015

E = Extinktion

λ = Wellenlänge in $\text{m}\mu$

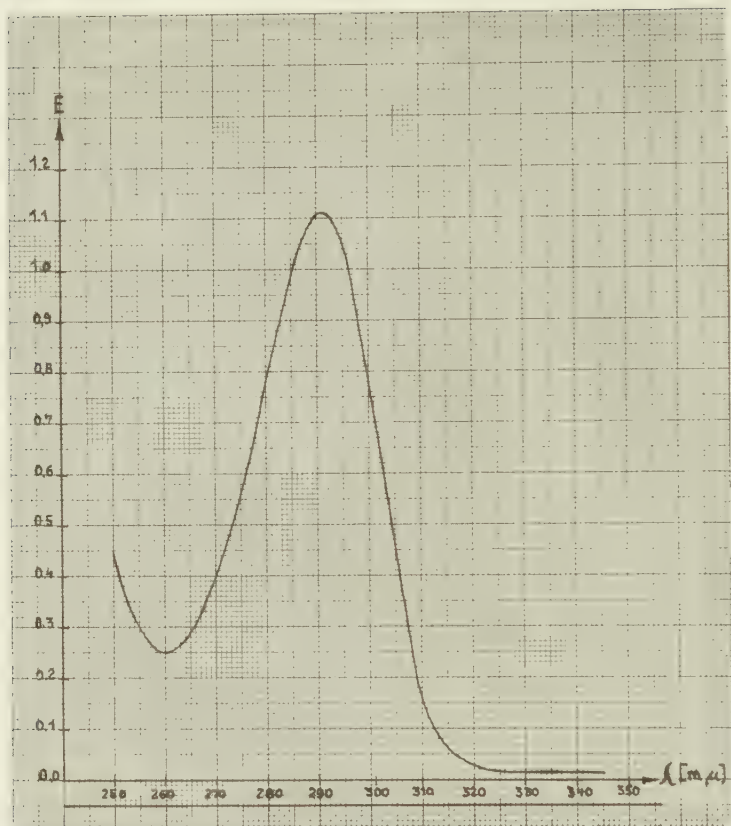


Abb. 11. Absorptionskurve einer 10^{-4} molaren Harnsäurelösung mit Absorptionsmaximum bei $\lambda = 291 \text{ m}\mu$.

Die Werte der verschiedenen Lösungsversuche können aus den Tabellen 14 mit 16 entnommen und anhand der Lösbarkeitskurven - siehe Abbildung 12 mit 19 - miteinander verglichen werden.

Abbildung 12 zeigt die Lösungsverhältnisse in Lösung I
= 0.1 m Natriumphosphatpufferlösung bei $p_H = 5.5$ von

1. der synthetischen Harnsäure (E. MERCK)
2. der monoklinen Form der Harnsäure
3. der orthorhombischen Form der Harnsäure
4. dem monoklinen Harnsäuresteinpulver (Stein Nr. 4)
5. dem monoklin-orthorhombischen Harnsäuresteinpulver
(Stein Nr. 29).

Wie den Werten aus Tabelle 14 zu entnehmen ist, zeigt sich,
daß die Lösbarkeit der fünf Präparate in der Reihenfolge:
synthetische (monokline) Harnsäure, monoklines Steinpulver,
monokline Form der Harnsäure, orthorhombische Form der Harn-
säure, monoklin-orthorhombisches Steinpulver zunimmt.

Abbildung 13 zeigt die Lösungsverhältnisse in Lösung II
= 0.1 m Natriumphosphatpufferlösung mit Zusatz von 0.1 g
Zitronensäure (E. MERCK) pro 100 ml Lösung bei $p_H = 5.5$ von

1. der synthetischen Harnsäure (E. MERCK)
2. der monoklinen Form der Harnsäure
3. der orthorhombischen Form der Harnsäure
4. dem monoklinen Harnsäuresteinpulver (Stein Nr. 4)
5. dem monoklin-orthorhombischen Harnsäuresteinpulver
(Stein Nr. 29).

Auch bei diesen Lösungsversuchen - unter Zusatz von Zitro-
nensäure - ist die Lösbarkeit für die synthetische (monokline)
Harnsäure am geringsten und für das monoklin-orthorhombische
Steinpulver am größten. Das Lösungsvermögen für das monokline
Steinpulver, die monokline und orthorhombische Form der Harn-
säure liegt in der Schwankungsbreite zwischen der Lösbarkeit
der synthetischen Harnsäure und der Lösbarkeit des monoklin-

orthorhombischen Steinpulvers.

Abbildung 14 zeigt die Lösungsverhältnisse in Lösung III = 0.1 m Natriumphosphatpufferlösung mit Zusatz von 2.0 g Zitronensaft pro 100 ml Lösung bei $p_H = 5.5$ von

1. der synthetischen Harnsäure (E. MERCK)
2. der monoklinen Form der Harnsäure
3. der orthorhombischen Form der Harnsäure
4. dem monoklinen Harnsäuresteinpulver (Stein Nr. 4)
5. dem monoklin-orthorhombischen Harnsäuresteinpulver (Stein Nr. 29).

Wie aus der Abbildung zu ersehen ist, löst sich auch bei Zusatz von Zitronensaft wiederum die synthetische (monokline) Harnsäure am schlechtesten. Es folgen dann das monokline Steinpulver, die monokline und orthorhombische Form der Harnsäure und schließlich das monoklin-orthorhombische Steinpulver, das die beste Lösbarkeit aufweist.

Abbildung 15 zeigt die Lösungsverhältnisse der synthetischen Harnsäure (E. MERCK) in Lösung I, II und III bei $p_H = 5.5$.

Abbildung 16 zeigt die Lösungsverhältnisse der monoklinen Form der Harnsäure in Lösung I, II und III bei $p_H = 5.5$.

Abbildung 17 zeigt die Lösungsverhältnisse der orthorhombischen Form der Harnsäure in Lösung I, II und III bei $p_H = 5.5$.

Abbildung 18 zeigt die Lösungsverhältnisse des monoklinen Harnsäuresteinpulvers (Stein Nr. 4) in Lösung I, II und III bei $p_H = 5.5$.

Abbildung 19 zeigt die Lösungsverhältnisse des monoklin-orthorhombischen Harnsäuresteinpulvers (Stein Nr. 29) in

Lösung I, II und III bei $p_H = 5.5$.

Aus den Abbildungen 15 mit 19 ergibt sich, daß die Lösbarkeit der jeweiligen Substanz in den drei verschiedenen Lösungsmitteln - Lösung I, II und III - nur in geringen Grenzen schwankt, sodaß keine der drei Lösungen eine deutlich bessere Lösbarkeit der fünf Präparate bewirkt.

Da auf 100 ml Natriumphosphatpufferlösung 0.25 g Harnsäure zugesetzt wurden bei einem p_H von 5.5, errechnet sich nach dem Massenwirkungsgesetz der reine Anteil an undissoziierter Harnsäure mit 67.8 % und an Urat mit 32.2 %. Der Zusatz von Zitronensäure bzw. Zitronensaft ändert an dem Verhältnis Harnsäure zu Urat nichts, da die Dissoziation nur vom p_H -Wert der Lösung abhängt, wie aus der Gleichung ersichtlich ist:

$$\frac{[H^+] \cdot [HU^-]}{H_2U} = 1.5 \cdot 10^{-6}$$

H_2U = Harnsäure

$[H^+] \cdot [HU^-]$ = Ionenprodukt

$1.5 \cdot 10^{-6}$ = 1. Dissoziationskonstante bei 18° C (HIS und PAUL 1900)

Temp.	E bei Verdünnung der Lösung	c [mMol/l]	c [mg/l]
20° C	0.518 10fach	0.4646	78.1
25° C	0.608 10fach	0.5453	91.7
30° C	0.795 10fach	0.7130	119.9
35° C	1.040 10fach	0.9327	156.8
37° C	0.579 20fach	1.0386	174.6
40° C	0.691 20fach	1.2395	208.4
45° C	0.898 20fach	1.6108	270.8

Extinktions- und Konzentrationswerte der synthetischen (monoklinen) Harnsäure (E. MERCK).

Temp.	E bei Verdünnung der Lösung	c [mMol/l]	c [mg/l]
20° C	0.618 10fach	0.5543	93.2
25° C	0.842 10fach	0.7552	127.0
30° C	1.190 10fach	1.0673	179.4
35° C	0.776 20fach	1.3919	234.0
37° C	0.910 20fach	1.6323	274.4
40° C	0.794 20fach	1.4242	239.4
45° C	0.879 20fach	1.5767	265.1

Extinktions- und Konzentrationswerte der selbst hergestellten monoklinen Form der Harnsäure.

Temp.	E bei Verdünnung der Lösung	c [mMol/l]	c [mg/l]
20° C	0.671 10fach	0.6018	101.2
25° C	0.890 10fach	0.7982	134.2
30° C	1.240 10fach	1.1121	187.0
35° C	0.835 20fach	1.4978	251.8
37° C	0.771 20fach	1.3830	232.5
40° C	0.700 20fach	1.2556	211.1
45° C	0.900 20fach	1.6143	271.4

Extinktions- und Konzentrationswerte der selbst hergestellten orthorhombischen Form der Harnsäure.

Temp.	E bei Verdünnung der Lösung	c [mMol/l]	c [mg/l]
20° C	0.830 10fach	0.7444	125.1
25° C	0.940 10fach	0.8430	141.7
30° C	1.140 10fach	1.0224	171.9
35° C	0.705 20fach	1.2646	212.6
37° C	0.745 20fach	1.3363	224.7
40° C	0.902 20fach	1.6179	272.0
45° C	1.200 20fach	2.1525	361.9

Extinktions- und Konzentrationswerte des monoklinen Harnsäuresteinpulvers (Stein Nr. 4).

Temp.	E bei Verdünnung der Lösung	c [mMol/l]	c [mg/l]
20° C	0.936 10fach	0.8395	141.1
25° C	1.170 10fach	1.0493	176.4
30° C	0.784 20fach	1.4063	236.4
35° C	0.950 20fach	1.7040	286.5
37° C	1.070 20fach	1.9193	322.7
40° C	1.240 20fach	2.2242	373.9
45° C	1.410 20fach	2.5291	425.2

Extinktions- und Konzentrationswerte des monoklin-orthorhombischen Harnsäuresteinpulvers (Stein Nr. 29).

Tab. 15. Extinktions- und Konzentrationswerte fünf verschiedener Präparate in Natriumphosphat-pufferlösung mit Zusatz von Zitronensäure bei $p_H = 5.5$.

Temp.	E bei Verdünnung der Lösung	c [mMol/l]	c [mg/l]
20° C	0.504	10fach	0.4520
25° C	0.660	10fach	0.5919
30° C	0.901	10fach	0.8081
35° C	0.580	20fach	1.0404
37° C	0.600	20fach	1.0762
40° C	1.450	10fach	1.3004
45° C	0.940	20fach	1.6861

Extinktions- und Konzentrationswerte der synthetischen (monoklinen) Harnsäure (E. MERCK).

Temp.	E bei Verdünnung der Lösung	c [mMol/l]	c [mg/l]
20° C	0.640	10fach	0.5740
25° C	0.865	10fach	0.7758
30° C	1.170	10fach	1.0493
35° C	0.750	20fach	1.3453
37° C	0.848	20fach	1.5211
40° C	0.755	20fach	1.3543
45° C	0.842	20fach	1.5103

Extinktions- und Konzentrationswerte der selbst hergestellten monoklinen Form der Harnsäure.

Temp.	E bei Verdünnung der Lösung	c [mMol/l]	c [mg/l]
20° C	0.845	10fach	0.7578
25° C	1.010	10fach	0.9058
30° C	1.300	10fach	1.1659
35° C	0.791	20fach	1.4188
37° C	0.820	20fach	1.4709
40° C	0.720	20fach	1.2915
45° C	0.865	20fach	1.5516

Extinktions- und Konzentrationswerte der selbst hergestellten orthorhombischen Form der Harnsäure.

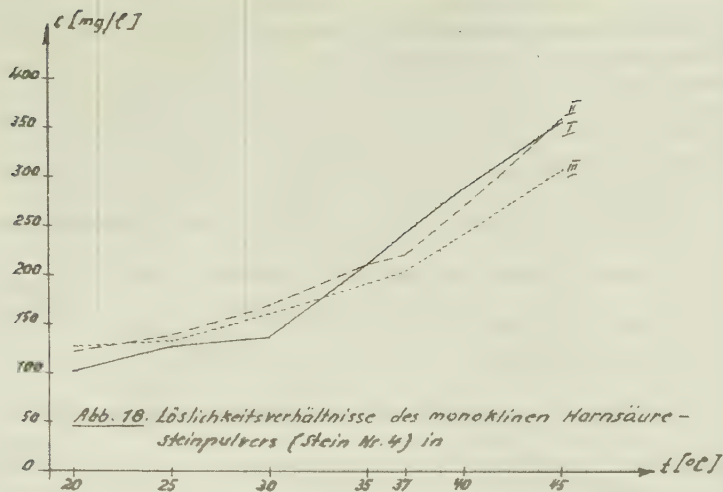
Temp.	E bei Verdünnung der Lösung	c [mMol/l]	c [mg/l]
20° C	0.860	10fach	0.7713
25° C	0.890	10fach	0.7982
30° C	1.080	10fach	0.9686
35° C	1.275	10fach	1.1435
37° C	0.685	20fach	1.2287
40° C	0.809	20fach	1.4511
45° C	1.020	20fach	1.8296

Extinktions- und Konzentrationswerte des monoklinen Harnsäuresteinpulvers (Stein Nr. 4).

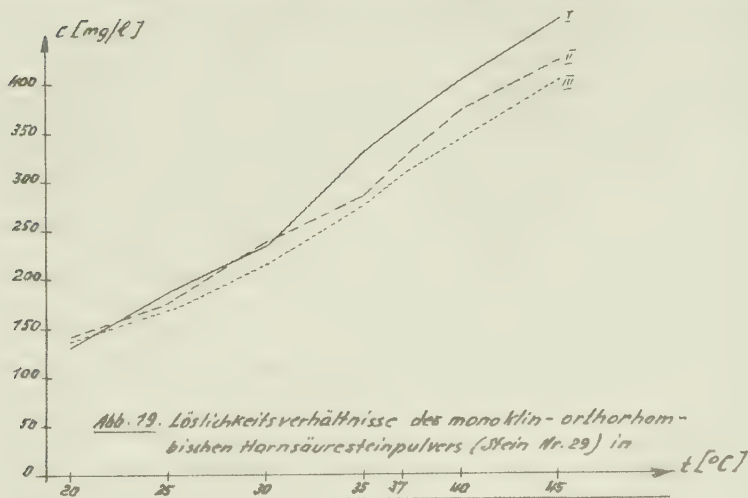
Temp.	E bei Verdünnung der Lösung	c [mMol/l]	c [mg/l]
20° C	0.900	10fach	0.8072
25° C	1.120	10fach	1.0045
30° C	0.714	20fach	1.2807
35° C	0.908	20fach	1.6287
37° C	1.020	20fach	1.8296
40° C	1.140	20fach	2.0448
45° C	1.340	20fach	2.4036

Extinktions- und Konzentrationswerte des monoklin-orthorhombischen Harnsäuresteinpulvers (Stein Nr. 29).

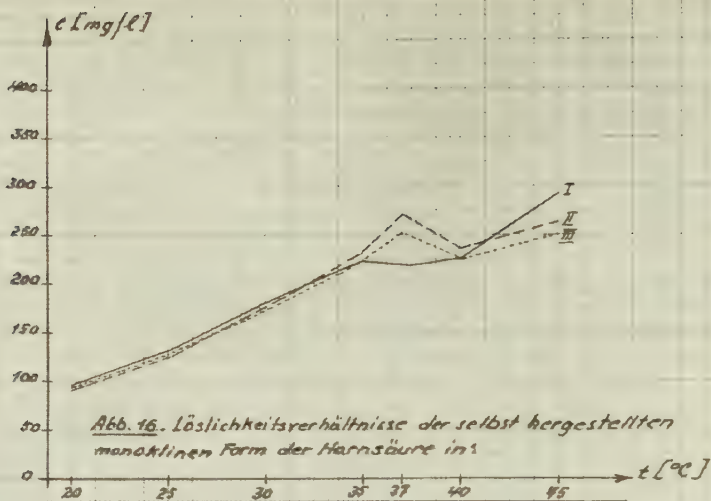
Tab. 16. Extinktions- und Konzentrationswerte fünf verschiedener Präparate in Natriumphosphat-pufferlösung mit Zusatz von Zitronensaft bei $p_H = 5.5$.



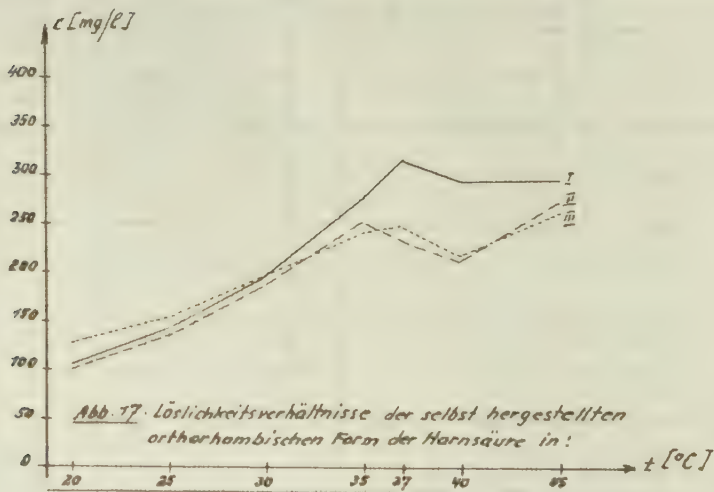
Lösung I: — (= 0.1 m Natriumphosphatpufferlösung)
 Lösung II: - - - (= Lösung I + 0.1 g Zitronensäure pr. 100 ml Lösung)
 Lösung III: ····· (= Lösung I + 2.0 g Zitronensaft pr. 100 ml Lösung)



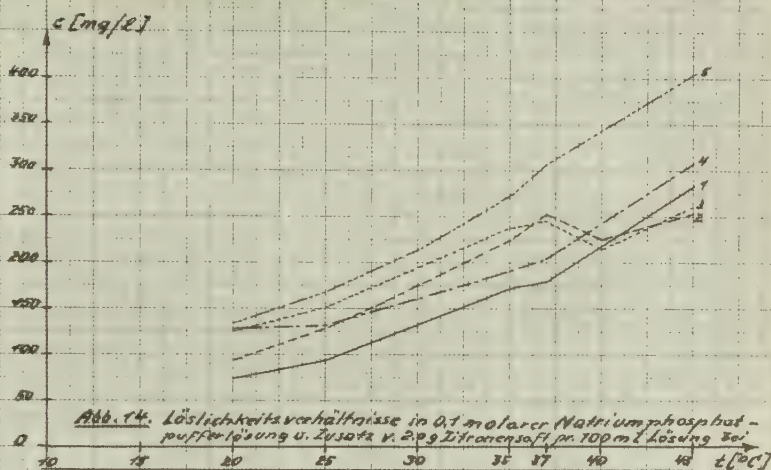
Lösung I: — (= 0.1 m Natriumphosphatpufferlösung)
 Lösung II: - - - (= Lösung I + 0.1 g Zitronensäure pr. 100 ml Lösung)
 Lösung III: ····· (= Lösung I + 2.0 g Zitronensaft pr. 100 ml Lösung)



Lösung I: — (0.1 m Natriumphosphatpufferlösung)
 Lösung II: - - - (- Lösung I + 0.1 g Zitronensäure pr. 100 ml Lösung)
 Lösung III: ····· (- Lösung I + 2.0 g Zitronensaft pr. 100 ml Lösung)

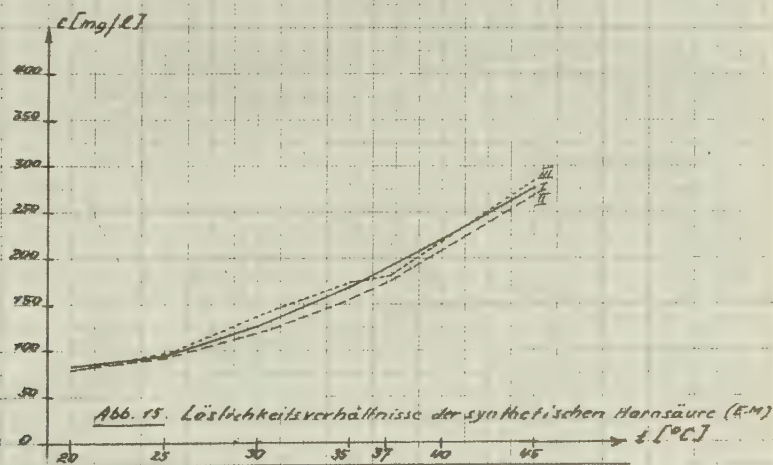


Lösung I: — (0.1 m Natriumphosphatpufferlösung)
 Lösung II: - - - (- Lösung I + 0.1 g Zitronensäure pr. 100 ml Lösung)
 Lösung III: ····· (- Lösung I + 2.0 g Zitronensaft pr. 100 ml Lösung)

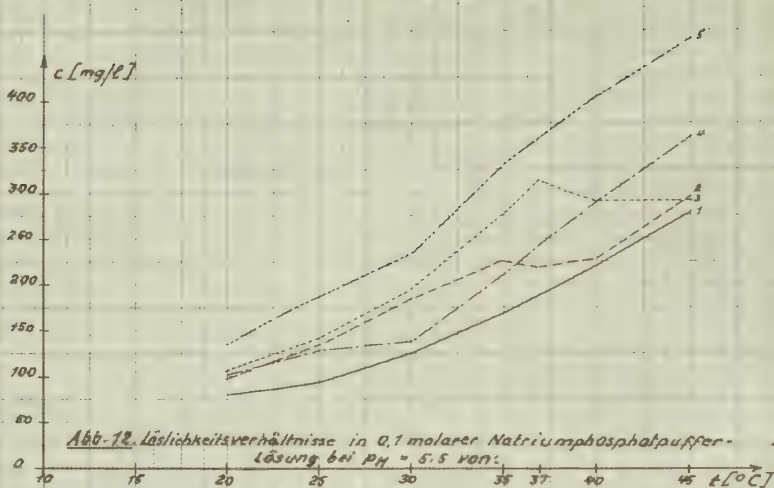


bei $pH = 5,5$ var.

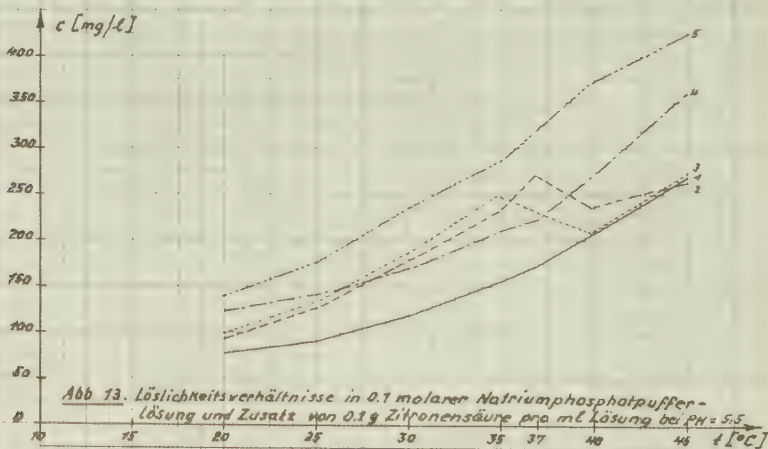
1. der synthetischen Harnsäure (E.MERCK) —————
2. der monoklinen Form der Harnsäure - - - - -
3. der orthorhombischen Form der Harnsäure
4. dem monoklinen Harnsäuresteinpulver (Stein Nr. 9) - - - - -
5. dem monoklin-orthorhombischen Harnsäuresteinpulver (Stein Nr. 29) ————



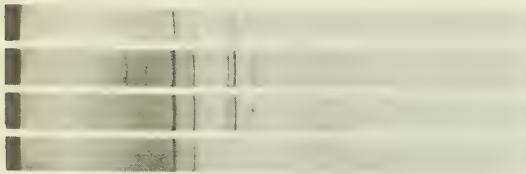
- in Lösung I: — (0,1 m Natriumphosphatpufferlösung)
 in Lösung II: - - (Lösung I + 0,1 g Zitronensäure pr. 100 ml Lösung)
 in Lösung III: . . (Lösung I + 2,0 g Zitronensaft pr. 100 ml Lösung)



- von: 1. der synthetischen Harnsäure (EMERCK) = —
 2. der monoklinen Form der Harnsäure = - - -
 3. der orthorhombischen Form der Harnsäure = ·····
 4. dem monoklinen Harnsäuresteinpulver (Stein Nr. 4) = - - -
 5. dem monoklin-orthorhombischen Harnsäuresteinpulver (Stein Nr. 29) = ———



- von: 1. der synthetischen Harnsäure (EMERCK) = —
 2. der monoklinen Form der Harnsäure = - - -
 3. der orthorhombischen Form der Harnsäure = ·····
 4. dem monoklinen Harnsäuresteinpulver (Stein Nr. 4) = - - -
 5. dem monoklin-orthorhombischen Harnsäuresteinpulver (Stein Nr. 29) = ———



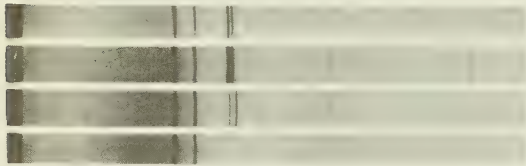
Monokline Form
der Harnsäure

dto.

Synth. monokline
Harnsäure

Vaseline

Diagramm der monoklinen Harnsäuremodifikation.



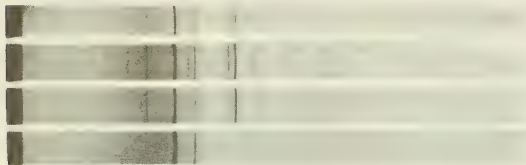
Orthorhomb. Form
der Harnsäure

dto.

Synth. monokline
Harnsäure

Vaseline

Diagramm der orthorhombischen Harnsäuremodifikation.



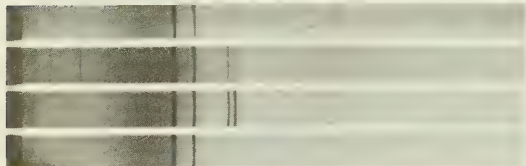
Monokliner
Harnsäurestein

dto.

Synth. monokline
Harnsäure

Vaseline

Diagramm des monoklinen Harnsäuresteines Nr. 16.



Monoklin-orthorh.
Harnsäurestein

dto.

Synth. monokline
Harnsäure

Vaseline

Diagramm des monoklin-orthorhombischen Harnsäuresteines Nr. 29.

Abb. 20. Röntgendiagramme der monoklinen und orthorhombischen Harnsäuremodifikation sowie eines monoklinen und monoklin-orthorhombischen Harnsäuresteines.

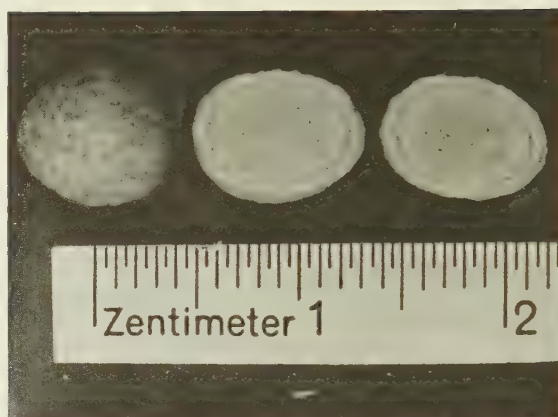


Abb. 21. Schlifflächen multipler Blasensteine (monoklin-orthorhombische Harnsäuresteine Nr.33).

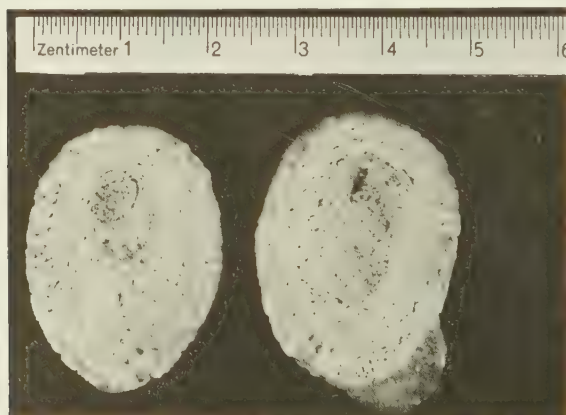


Abb. 22. Schliffläche eines Nierenbeckenausgußsteines (monokliner Harnsäurestein Nr. 5).

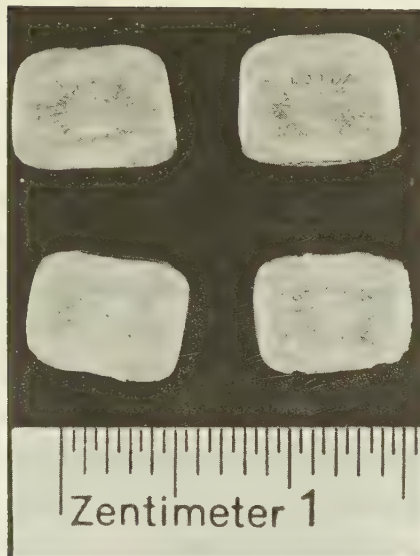


Abb. 23. Schlifflächen multipler Blasensteine (monokline Harnsäuresteine Nr.22).

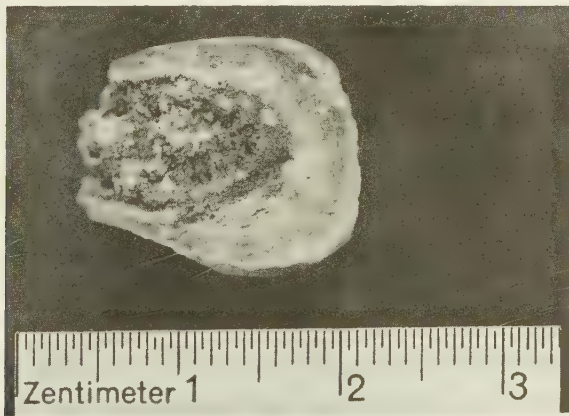


Abb. 24. Schliffläche eines Nierenbeckenausgußsteines (Kern aus Calciumoxalat, Schale aus monokliner Harnsäure - Stein Nr. 7).

V. ZUSAMMENFASSENDE DARSTELLUNG UND DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Der Absorptionskoeffizient für Röntgenstrahlen ist abhängig von der Dichte, der Zusammensetzung und von der Wellenlänge und daher für jede Steinart verschieden. Der Absorptionskoeffizient für Harnsäuresteine beträgt nach SCHLECHT - 0.97 und ist damit von allen Harnsteinen am schwächsten. Nach BAENSCH ist der Absorptionskoeffizient der Harnsäuresteine nur 1.38 mal höher als für Wasser. Reine Harnsäuresteine haben ungefähr denselben Absorptionskoeffizienten wie die Muskulatur. Deshalb geben sie bei Röntgenaufnahmen kaum einen Schatten, sondern hinterlassen bei Kontrastfüllung des betreffenden Organs eine Aussparung. Anders verhält es sich mit den gemischten Harnsäuresteinen, die je nach Kristallkomponente und deren Gehalt einen mehr oder minder starken Schatten auf dem Röntgenbild hervorrufen.

Die von uns angefertigten Röntgenaufnahmen von acht Harnsäuresteinen außerhalb des Körpers gaben wohl einen deutlichen Schatten, stellten sich aber nicht scharf konturiert dar, ausgenommen der beiden Steine Nr. 22 und 33. Die homogene Schattengebung der Steine Nr. 1, 3, 22, 26, 30 und 33 ist unseres Erachtens auf die kompakte, feinkörnige Struktur der betreffenden Harnsäuresteine zurückzuführen. Obwohl von jedem angefertigten Schliffpräparat jeder Stein eine regelmäßige konzentrische Schichtung aufwies, konnte diese Schichtung auf dem Röntgenbild nur bei den Steinen Nr. 5 und 29 nachgewiesen werden. Dies dürfte auf dem grobporösen Schichtaufbau dieser beiden Harnsäuresteine beruhen.

Bei allen 33 Harnsäuresteinen, die von uns chemisch-analytisch untersucht wurden, ließ sich Ammonium nachweisen. Offenbar kommt es bei Zugabe der sehr stark konzentrierten (10 n) Natronlauge - wie dies beim Ammoniumnachweis der Fall ist - zur Zerstörung des Harnsäuremoleküls und Freisetzung von Ammoniak; denn selbst bei dem Testversuch mit einer Blindprobe von synthetischer Harnsäure (E. MERCK) war Ammonium nachweisbar, wenn gleich der Umschlag des Indikatorpapiers ins Alkalische erst nach wesentlich längerer Reaktionszeit erfolgte. Es darf deshalb der schwach bis mehr oder minder stark positive Ammoniumnachweis keineswegs überbewertet und daraus gefolgert werden, daß Ammoniumurat vorliege. Dieser Fehlschluß kann sehr leicht gemacht werden, wenn nicht zusätzlich die Röntgenstrukturanalyse zur Klärung angewendet wird. KRÜCHE erwähnt in seiner Arbeit 1879, daß er bei der chemischen Prüfung der Uratsteine hin und wieder Ammoniak in der äußeren Rindenschicht fand, und deutet diesen Befund als Folge einer Zersetzung des in kleinere Spalten des Steins eingedrungenen Urins. Das mag für die Harnsäuresteine zutreffen. Da sich aber Ammoniak auch bei der Blindprobe mit synthetischer Harnsäure (E. MERCK) nachweisen ließ, ist offensichtlich eine Zerstörung des Harnsäuremoleküls unter Freigabe von Ammoniak anzunehmen und der positive Ausfall des Ammoniumnachweises durch zusätzliche Röntgenstrukturanalysen zu sichern.

Unter den 33 Harnsäurekonkrementen fand sich nur ein Harnsäuremischstein. Dieser ließ schon makroskopisch an der Bruchfläche erkennen, daß der Kern aus einer anderen Kristallart bestehen muß als die Schalensubstanz, welche eine regelmäßige, einmal heller einmal dunkler braun gefärbte Schichtenfolge aufwies.

Die chemische Untersuchung des Kernmaterials ergab Calciumoxalat, womit aber nicht gesagt war, ob das Calciumoxalat als Monohydrat (= Whewellit) oder als Dihydrat (= Weddelit) vorlag, da keine weiteren röntgenkristallographischen Untersuchungen angestellt wurden. Die regelmäßige, abwechselnd verschieden gefärbte Schichtung der Schale ließ bereits dem äußeren Aussehen nach als Bestandteil Harnsäure vermuten, was chemisch-analytisch bestätigt wurde.

Bei der chemischen Untersuchung der 33 Harnsäuresteine war kein Unterschied zwischen Harnsäuresteinen untereinander und solchen der oberen und unteren Harnwege festzustellen. Eventuell bestehende Unterschiede in der Kristallstruktur können nur durch die Röntgenstrukturanalyse aufgedeckt werden.

Bei der Röntgenstrukturanalyse von Harnsäure zeigte sich, daß die Diagramme der synthetischen Harnsäure (E. MERCK) und der selbst hergestellten monoklinen Form der Harnsäure übereinstimmen. Dies bedeutet, daß die synthetische Harnsäure als monokline Modifikation vorliegt, wie anzunehmen war; denn die monokline Modifikation stellt die stabile Form der beiden Harnsäuremodifikationen dar. Der Vergleich der Interferenzlinien von monokliner Harnsäure mit den Interferenzlinien der 33 Harnsäuresteindiagramme ergab Übereinstimmung in 24 Fällen, sodaß daraus geschlossen werden kann, daß diese 24 Harnsäuresteine - das sind 72.7 % - aus reiner monokliner Harnsäure bestehen. Die Interferenzlinien der übrigen neun Harnsäuresteindiagramme konnten mit den Linien des monoklinen Harnsäurediagramms zur Deckung gebracht werden. Allerdings wiesen diese Steindiagramme noch zusätzlich Interferenzlinien auf, die identisch waren mit den Linien der orthorhombischen Form der Harnsäure. Es ist

daraus zu folgern, daß diese zweite Gruppe von Harnsäuresteinen, die in unserer Untersuchungsreihe in 27.3 % vorkommt, eine kristalline Mischform bildet und aus der monoklinen und orthorhombischen Form der Harnsäure besteht. Aus diesen Ergebnissen kann geschlossen werden, daß zwei strukturell verschiedene Formen von Harnsäuresteinen im menschlichen Organismus entstehen können, und zwar unabhängig davon, ob die Konkreme in den oberen Harnwegen gebildet werden oder in der Blase, wobei man aber aufgrund unserer Untersuchungsbefunde den Eindruck gewinnen kann, daß die monoklinen Harnsäuresteine unter den Harnsäuresteinen der Blase die häufigeren sind - Verhältnis 17 : 3. (Siehe Tabelle 5.) Demnach dürfte keine Beziehung zwischen dem Entstehungsort und der Bildung der Kristallstruktur des Harnsäurekonkrements vorhanden sein.

Unter den 24 Harnsäuresteinen, die bei der Röntgenstrukturanalyse als reine monokline Harnsäuresteine identifiziert wurden, bestand bei einem Stein (Stein Nr. 7) der Kern aus Calciumoxalat, und nur die Schale war aus monokliner Harnsäure zusammengesetzt. Die Röntgenstrukturanalyse bestätigte also das auch chemisch-analytisch gefundene Untersuchungsergebnis. Dies war das einzige Konkrement in unserer Versuchsreihe, bei dem ein Unterschied zwischen Kern und Schale festgestellt werden konnte. Alle anderen durchgeführten röntgenanalytischen Untersuchungen von Kern und Schale ergaben eine Übereinstimmung der Stoffzusammensetzung und Kristallstruktur von Kern und Schale.

Der in unserer Untersuchungsreihe stets positive Ausfall des Ammoniumnachweises hat seine Ursache nicht im Vorhandensein von Ammoniumurat, da, wie aus der Röntgenstrukturanalyse hervorging, es sich bei allen untersuchten Steinen um reine Harnsäuresteine

gehandelt hat mit Ausnahme des gemischten Harnsäuresteins Nr. 7. Die oben gegebene Erklärung für den positiven Ammoniumnachweis, daß das Harnsäuremolekül bei der Nachweisreaktion zerstört wird unter Freisetzung von Ammoniak, konnte durch die Röntgenstrukturanalyse gesichert werden.

Wir untersuchten drei Harnsäuresteine eines Patienten (Stein Nr. 27 a, b, c), die in einem Abstand von sechs Monaten, insgesamt in einem Zeitraum von einem Jahr abgegangen waren bzw. operativ entfernt wurden, und zwei Harnsäuresteine eines anderen Patienten (Stein Nr. 3 a, b), die innerhalb zehn Monate abgegangen waren. Zusätzlich prüften wir zwei Harnsäuresteine eines weiteren Patienten (Stein Nr. 22 a, b), die zur gleichen Zeit operativ entfernt wurden. Diese Steine zeigten in allen drei Fällen dieselbe Kristallstruktur. Aus diesen Untersuchungen kann geschlossen werden, daß der gleiche Patient im Falle der Harnsäuresteinbildung immer dieselbe Kristallform bildet - entweder monokline oder monoklin-orthorhombische Harnsäuresteine - , ganz unabhängig vom Zeitpunkt der Entstehung der Konkremeente. Damit ist allerdings nicht gesagt, daß bei ein und demselben Patienten keine Steine einer anderen mineralischen Kristallart auftreten können. BADENOCH (1960) verweist auf einen Patienten, der im rechten Nierenbecken reine Harnsäuresteine und im linken Ureter einen Calciumoxalatstein hatte. Es ist auch aus der täglichen Praxis heraus bekannt, daß besonders bei p_H -Änderung des Urins verschiedene Steinarten vorkommen können.

Die Röntgendiagramme, die von synthetischer Harnsäure (E. MERCK), ihrer monoklinen und orthorhombischen Form sowie von dem monoklinen und monoklin-orthorhombischen Steinpulver (Stein Nr. 4 b,

c, d und 29 b, c, d) aus allen Lösungsversuchen angefertigt wurden, nachdem das jeweils aufgelöste Pulver mit Bodenkörper von der betreffenden Lösung - als Lösung kam reine Natriumphosphatpufferlösung und Natriumphosphatpufferlösung mit Zusatz von Zitronensäure bzw. Zitronensaft zur Anwendung - abfiltriert und getrocknet worden war, ergaben eine interessante Feststellung. Während die Diagramme aller untersuchten Proben aus den Lösungsversuchen - ausgenommen der orthorhombischen Form der Harnsäure - mit den Diagrammen der nicht vorbehandelten Proben übereinstimmten, wies das Diagramm der in Lösung vorbehandelten orthorhombischen Form der Harnsäure dieselben Interferenzlinien auf wie das Diagramm der monoklinen Harnsäure. Daraus kann geschlossen werden, daß die monokline Harnsäure, das monokline Harnsäuresteinpulver und das monoklin-orthorhombische Harnsäuresteinpulver stabile Kristallformen darstellen, da sie trotz Vorbehandlung mit verschiedenen Lösungen strukturell unverändert blieben, während die orthorhombische Form der Harnsäure instabil ist und sich in die stabile monokline Form umlagert. Diese Feststellung machte auch RINGERTZ (1965) bei seinen Untersuchungen mit der orthorhombischen Form der Harnsäure. Aufgrund unserer eigenen Versuche und Ergebnisse müssen wir aber schließen, daß bei Vorliegen der monoklinen und orthorhombischen Form der Harnsäure in einem Harnsäurestein die orthorhombische Form nicht instabil ist, sondern stabile Kristalle in den Harnsäuresteinen bildet, wofür wir allerdings keine Erklärung abgeben können. Auch RINGERTZ berichtet in seiner Arbeit 1965 über stabile orthorhombische Harnsäurekristalle, die sich in einigen seltenen Blasensteinen beim Menschen fanden. Bemerkenswert ist jedoch, daß sich in

vitro die orthorhombische Form bei Anwesenheit der monoklinen Form trotzdem umlagert. Vielleicht verhindert die Matrix in den Harnsäuresteinen den Entzug von Kristallwasser, der Ursache ist für die Umlagerung der wasserhaltigen orthorhombischen Form in die wasserfreie monokline Form der Harnsäure.

Unsere Ergebnisse der Röntgenstrukturanalyse von Harnsäuresteinen stimmen sehr gut mit den Ergebnissen anderer Autoren überein. Die von PRIEN und FRONDEL (1947) und LAGERGREN (1956) aufgeführte Interferenzlinie mit Abstand $d = 3.75 \text{ \AA}$ bzw.

$d = 3.72 \text{ \AA}$ - siehe Tabelle 11 - erscheint in unseren Diagrammen nicht, weil sie mit der sehr starken Interferenzlinie von Vaseline bei $d = 3.72 \text{ \AA}$ zusammenfällt bzw. von dieser überdeckt wird. Eine weitere, von PRIEN und FRONDEL angegebene, allerdings sehr schwache Linie mit $d = 3.44 \text{ \AA}$ tritt bei den Diagrammen der monoklinen Harnsäure und der monoklinen Harnsäuresteine nicht auf, wohl aber bei den Diagrammen der orthorhombischen Harnsäure und der monoklin-orthorhombischen Harnsäuresteine, und zwar in beachtlicher Intensität - siehe Tabelle 11. Die besagte Linie fehlt auch unter den errechneten Werten der monoklinen Harnsäure, während sie bei den errechneten Lagen der orthorhombischen Interferenzlinien eindeutig vorhanden ist. Es kann natürlich möglich sein, daß die von PRIEN und FRONDEL untersuchte Substanz nicht ganz rein war und Spuren der orthorhombischen Modifikation enthielt. HÖSLI (1957) entdeckte bei seinen Diagrammen von Harnsäuresteinen drei zusätzliche Interferenzlinien mit den Abständen

$$d = 8.87 \text{ \AA},$$

$$d = 4.20 \text{ \AA} \text{ und}$$

$$d = 2.35 \text{ \AA},$$

die er einer zweiten Kristallart von Harnsäure zuschrieb. Tatsächlich bestätigte sich seine Vermutung. Die beiden Linien mit den Abständen $a = 8.87 \text{ \AA}$ und $d = 4.20 \text{ \AA}$ erscheinen im Diagramm der orthorhombischen Harnsäure, während sie bei der monoklinen Harnsäure ganz fehlen. Die Linie mit Abstand $d = 2.35 \text{ \AA}$ kommt zwar bei den errechneten Werten der orthorhombischen Form vor, ist aber in unseren Diagrammen von der orthorhombischen Harnsäure und den monoklin-orthorhombischen Harnsäuresteinen nicht sichtbar, wahrscheinlich wegen der geringen Intensität. Der von HÖSLI untersuchte Harnsäurestein stellte demnach einen Mischstein aus den beiden Modifikationen dar. Beachtenswert ist HÖSLIs Schlußfolgerung, daß zwei verschiedenen kristalline Modifikationen von Harnsäure in dem Stein vorliegen müssen, zu einem Zeitpunkt, zu dem eine zweite Modifikation der Harnsäure noch nicht bekannt war. Die Möglichkeit eines Gemisches von Harnsäure mit zwei verschiedenen Hydratstufen hielt HÖSLI für unwahrscheinlich, da nach seiner Meinung Harnsäure kein Kristallwasser enthalte. Diese Behauptung ist zu widerlegen. Während die stabile monokline Harnsäure wasserfrei ist, stellt die instabile orthorhombische Harnsäure eine Dihydratform dar mit zwei Molekülen Kristallwasser. JENSEN (1941 b) fand in seinem Steinmaterial ein etwas abweichendes Verhalten der Röntgendiagramme zweier Mischsteine aus Apatit und Struvit. Bei diesen Diagrammen trat zusätzlich noch eine starke Linie mit Abstand $d = 2.72 \text{ \AA}$ auf, die JENSEN dem Vorliegen von Ammoniumurat zuordnete. (Siehe auch Seite 11.) Unserer Meinung nach handelte es sich dabei wahrscheinlich um Mischsteine aus Apatit, Struvit und orthorhombischer Harnsäure; denn diese Linie kommt nur bei der orthorhombischen Harnsäure vor, während sie im

Diagramm der monoklinen Harnsäure und im Ammoniumuratdiagramm nicht erscheint, wie aus den Befunden der Ammoniumuratdiagramme von PRIEN und FRONDEL (1947) und EPPRECHT und SCHINZ (1950) hervorgeht.

Die stets vorhandenen Intensitätsunterschiede analoger Linien wurden auch von JENSEN (1941 a) und RINGERTZ (1965) beobachtet. JENSEN (1941 a) berichtet, daß das Harnsäurediagramm zu einem beträchtlichen Teil von der vorausgegangenen Behandlung der Probe abhängt. Eine Veränderung des Diagramms finde nur dann statt, wenn die Teilchengröße auf extrem kleine Dimensionen verringert wird oder die Teilchen stark deformiert und innerlich gespannt werden. Man nimmt natürlich an, wie es die allgemeine Regel ist, daß die Art der Präparation und die nachfolgende Behandlung die chemische Reinheit der Substanz nicht beeinträchtigt und auf das Pulverdiagramm keinen Einfluß hat. Trotzdem konnte JENSEN (1941 a) feststellen, daß eine vergleichsweise sanfte Behandlung der Harnsäure genügt - wie Rekristallisation durch Auflösung in konzentrierter Schwefelsäure oder in Natronlauge und Neutralisation mit verdünnter Salzsäure oder Pulverisieren einer rekristallisierten Harnsäure in einem Achatmörser - , um die relativen Intensitäten einer Reihe von Linien zu verändern. Derselbe Effekt begegnete JENSEN auch bei Harnsäureproben von menschlichen Steinen. Welche der genannten Bedingungen dabei erfüllt wurde, um Intensitätsunterschiede hervorzurufen, ist schwer zu sagen. RINGERTZ (1965) fand bei Diagrammen der orthorhombischen Harnsäure ebenfalls Intensitätsunterschiede, vor allem bei den $h0l$ -Reflexen, wenn h = ungerade ist, und in noch größerem Ausmaß bei den $Ok1$ -Reflexen, wenn $k + l$ = ungerade ist. Seiner Ansicht nach müssen diese Intensi-

tätsschwankungen wahrscheinlich dem wechselnden Wassergehalt der orthorhombischen Harnsäure zugeschrieben werden. Diese Begründung dürfte aber nur für die wasserhaltige orthorhombische Form der Harnsäure zutreffen. Eine Erklärung für dieses eigenartige Phänomen der Intensitätsunterschiede bei den Diagrammen der monoklinen Harnsäure und monoklinen Harnsäuresteine kann derzeit noch nicht abgegeben werden und bleibt weiteren Experimenten vorbehalten.

Was die kristalloptischen Daten von Harnsäure und Harnsäuresteinen anlangt, so stimmen die in der älteren Literatur (BRUN 1899, PRIEN und FRONDEL 1947, HÖSLI 1957) angegebenen Werte für die vermeintlich orthorhombische Harnsäure mit den neuesten Ergebnissen von RINGERTZ (1965) für die monokline Harnsäure überein. HÖSLI (1957) fand richtig, daß die von ihm beschriebene zweite Kristallart der Harnsäure weniger stark doppelbrechend ist als die normalerweise in den Harnsäuresteinen vorliegende Kristallart, und bestimmte für beide Kristallarten der Harnsäure das optische Zeichen mit zweiachsig negativ. Dieses Ergebnis gilt nur für die orthorhombische Harnsäure und damit für die von HÖSLI erwähnte zweite Kristallart, nicht aber für die monokline Harnsäure, obschon diese irrtümlicherweise in das orthorhombische Kristallsystem eingeordnet wurde. Das optische Zeichen der monoklinen Harnsäure ist nach RINGERTZ (1965) zweiachsig positiv. Die zuerst von BRUN (1899) ermittelten kristalloptischen Daten der Harnsäure mit den Brechungsindizes $n_{\alpha} = 1.53$ und $n_{\gamma} = 1.73$ liegen recht gut in der Größenordnung der optischen Daten für die orthorhombische Hydratform mit $n_{\alpha} = 1.508$ und $n_{\gamma} = 1.728$. BRUN muß demzufolge die orthorhombische Form der Harnsäure untersucht haben.

WINCHELL (1943, 1954) hat aus den Untersuchungsergebnissen von BRUN (1899) den richtigerSchluß gezogen und eine polymorphe oder Hydratform der Harnsäure angenommen, die bei niederen Temperaturen stabil sein soll.

Die Brechungsindizes von Mononatriumurat mit $n_{\alpha} = 1.448$ und $n_{\gamma} > 1.84$ (PRIEN und FRONDEL 1947) und von Monoammoniumurat mit n_{α} um 1.500 und $n_{\gamma} > 1.74$ (EPPRECHT und SCHINZ 1950) entsprechen in etwa dem Brechungsindex n_{α} der orthorhombischen Harnsäure mit 1.508 und dem Brechungsindex n_{γ} der monoklinen Harnsäure mit 1.898. Der Brechungsindex n_{β} von Mononatriumurat mit ~ 1.75 und von der monoklinen Harnsäure mit 1.739 ist fast derselbe. Wie die monokline Harnsäure zeigen auch die Urate eine hohe Doppelbrechung. Aufgrund dieser geringen Differenzen zwischen Harnsäure und Urat dürften die kristalloptischen Daten zur Unterscheidung der beiden Substanzen kaum Bedeutung haben. Eine Unterscheidung ist eben nur mit der Röntgenstrukturanalyse möglich.

Die von uns nachgewiesenen Strukturunterschiede bei den Harnsäuresteinen geben möglicherweise eine Erklärung für die verschiedene Lösbarkeit von Harnsäuresteinen bei oraler Medikation mit EISENBERG'scher Lösung (= Zitronensäure + Natriumcitrat + Kaliumcitrat) oder Zitronensaft, wobei für diese Behauptung noch weitere Untersuchungen nötig wären.

Aufgrund unserer eigenen Lösungsversuche zeigte sich, daß die Lösbarkeit für das monoklin-orthorhombische Harnsäuresteinpulver immer am größten war, gleichgültig ob das monoklin-orthorhombische Steinpulver in reiner Natriumphosphatpufferlösung gelöst wurde oder in einer Natriumphosphatpufferlösung mit Zusatz von 0.1 g Zitronensäure (E. MERCK) oder von 2.0 g

Zitronensaft pro 100 ml Lösung. Dabei entsprechen 0.1 g Zitronensäure dem höchsten Zitronensäuregehalt pro 100 ml Urin (Documenta GEIGY 1960), und 2.0 g Zitronensaft wiederum enthalten etwa 0.1 g Zitronensäure bei einem durchschnittlichen Zitronensäuregehalt von 6 g pro 100 g eßbaren Anteils Zitrone (Documenta GEIGY 1960). Die synthetische monokline Harnsäure (E. MERCK), die von uns hergestellte monokline Form der Harnsäure und das monokline Steinpulver lösten sich immer am schlechtesten, und zwar in allen drei Lösungen. Dabei war allerdings die selbst hergestellte monokline Form der Harnsäure immer etwas besser löslich als die synthetische monokline Harnsäure (E. MERCK) bzw. das monokline Steinpulver. Die gemessenen Unterschiede waren jedoch sehr gering. Sie dürften möglicherweise auf einer geringen Verunreinigung der monoklinen Form der Harnsäure durch die orthorhombische Form beruhen. Die Lösbarkeit ein und derselben Substanz in Lösung I (= Natriumphosphatpufferlösung), Lösung II (= Lösung I + Zitronensäure) und Lösung III (= Lösung I + Zitronensaft) zeigte kaum einen Unterschied - siehe Abbildung 15 mit 19 - , woraus geschlossen werden kann, daß das Lösungsmittel auf die Lösbarkeit der monoklinen und orthorhombischen Harnsäure sowie des monoklinen und monoklin-orthorhombischen Steinpulvers praktisch keinen Einfluß hat. Auf keinen Fall wird in vitro durch Zusatz von Zitronensäure oder Zitronensaft die Lösbarkeit der untersuchten Präparate erhöht. Sie ist im Gegenteil in der reinen Natriumphosphatpufferlösung fast immer am größten. Die Lösungsversuche ergaben, daß bei den von uns untersuchten Harnsäureproben bzw. Harnsäuresteinpulvern eine Änderung der Lösbarkeit nicht zu verzeichnen war. Die Lösbarkeit der Harn-

säure und Harnsäuresteine ist vielmehr p_H -abhängig, wie bereits aus vielen Publikationen vorher zu entnehmen ist. Bemerkenswert ist der Knick in den Lösbarkeitskurven der selbst hergestellten monoklinen und orthorhombischen Harnsäuremodifikation zwischen $35^{\circ} C$ und $40^{\circ} C$, gerade im Bereich der Körpertemperatur - siehe Abbildung 16 und 17. Dieser Knick erscheint bei den beiden Modifikationen immer wieder, gleichgültig ob sie in Lösung I, II oder III gelöst wurden. Eine Erklärung für dieses seltsame Phänomen können wir allerdings nicht abgeben.

Über den in letzter Zeit viel diskutierten Wirkungsmechanismus der Zitronensafttherapie und Citrattherapie zur Auflösung von Harnsäuresteinen und Verhütung von Harnsäuresteinrezidiven gehen die Meinungen der Autoren auseinander. BIBUS (1962) nimmt an, daß die harnsäuresteinauflösende Wirkung von Zitronensaft auf einer Beeinflussung des Purinstoffwechsels beruhe, während TAUPITZ (1961) den auflösenden Effekt des Zitronensaftes der vermeintlichen Alkalisierung des Harns durch die Zitronensäure zuschreibt. BIBUS (1960, 1961, 1962) konnte in etwa der Hälfte der von ihm publizierten Fälle gute therapeutische Erfolge bei der Auflösung großer Harnsäuresteine des Nierenbeckens erzielen, wobei die Harnreaktion durch die tägliche Aufnahme des Saftes von zwei Zitronen über drei Monate bis zu einem Jahr nur geringfügig zur alkalischen Seite hin verschoben wurde. Der Harnsäurespiegel im Serum dagegen konnte bereits nach einer einwöchigen Zitronensaftkur um 20 % gesenkt werden. Die Ursache für die Mißerfolge der Harnsäuresteinauflösung im Verlauf der Zitronensafttherapie sowohl bei normalen Harnabflußverhältnissen wie bei zusätzlich vorliegendem Harnabflußhindernis sucht BIBUS (1962) in einer eventuell unterschiedlichen chemischen

Zusammensetzung der Uratsteine. Nach den Untersuchungen von KOLLWITZ (1964) hat Zitronensaft keine alkalisierende Wirkung auf die Harnreaktion, während die Verabreichung von täglich 45 bis 60 ml EISENBERG'scher Lösung:

Acid. citr.	40.0
Natr. citr.	60.0
Calii citr.	66.0
Extract. Aurantii	6.0
Sirup. simpl.	ad 600.0

eine deutliche p_H -Verschiebung nach der alkalischen Seite hin zur Folge hatte, wobei allerdings die Größe der alkalisierenden Wirkung in Beziehung steht zur aufgenommenen Menge von EISENBERG'scher Lösung. ATSMON et al. (1959, 1960, 1963), denen in neun Fällen die Auflösung von Harnsäuresteinen in der Niere mit EISENBERG'scher Lösung - dreimal täglich 15 ml - gelang, behaupten sogar, daß mit dieser Therapie ein Harn- p_H von 6.5 bis 7.0 dauernd erzielt werden könne. Natrium- und Kaliumcitrat wirken demnach deutlich alkalisierend auf die Harnreaktion. Allerdings sind bei Harnsäuresteinträgern zur Harnalkalisierung hohe Dosen davon erforderlich, und die Wirkung tritt verzögert ein. Außerdem ist die Reaktion auf orale Alkaligaben individuell verschieden. KOLLWITZ konnte bei seinen therapeutischen Versuchen mit Zitronensaft in vivo keine verminderte Harnsäureausscheidung feststellen und widerspricht deshalb der Auffassung BIBUS', der die harnsäuresteinauflösende Wirkung des Zitronensafts auf eine Beeinflussung des Harnsäurestoffwechsels zurückführt. SCHMELZ (1961) gelang es in einem Fall durch orale Gabe von Uricedin (Hauptbestandteile: Natriumcitrat und Natriumsulfat) und Saft von zwei Zitronen täglich über elf Monate, multi-

ple Harnsäuresteine im Nierenbecken bis auf eine geringe Anzahl von acht Steinen zur Auflösung zu bringen, wobei das p_H nach dreiwöchiger Therapie von $p_H = 5$ auf $p_H = 6$ angestiegen war. Auch wir beobachteten die Auflösung eines Harnsäuresteins nach Einnahme des Safts zweier Zitronen pro Tag in einem Zeitraum von einem halben Jahr. ATSMON mißt der Alkalisierung des Urins durch EISENBERGsche Lösung zur Verhütung von Harnsäuresteinrezidiven besondere Bedeutung zu. Auch BIBUS nimmt an, daß der Einnahme von Zitronensaft zur Rezidivprophylaxe eine größere therapeutische Wirksamkeit zukomme als zur Auflösung bereits gebildeter Harnsäuresteine.

Der Effekt harnsäuresteinauflösender Substanzen bei oraler Medikation hängt im wesentlichen von der Harnalkalisierung ab, da der p_H -Wert des Urins für die zusätzliche Löslichkeit von Harnsäure in erster Linie von Bedeutung ist. Inwieweit die von uns nachgewiesenen Strukturunterschiede bei den Harnsäuresteinen eine Rolle spielen für die verschiedene Löslichkeit der Harnsäuresteine nach oraler Gabe von Zitronensaft bzw. Citrat, kann noch nicht bemessen werden. In unseren Lösungsversuchen hat sich keine Änderung der Lösbarkeit durch Zusatz von Zitronensäure bzw. Zitronensaft ergeben. Aufgrund der eigenen Untersuchungen muß der steinauflösende Effekt durch EISENBERGsche Lösung offenbar ein metabolischer sein, neben einer möglichen Störung des Zitronensäurestoffwechsels, der in irgendeiner Weise durch orale Zufuhr von Zitronensäure und Citraten beeinflusst wird. Durch Erhöhung der Alkalität des Urins, die selbstverständlich einen signifikanten Einfluß auf die Löslichkeit der Harnsäure hat, könnte auch die Möglichkeit einer Umbildung der Harnsäure in das relativ besser lösliche Kaliumurat disku-

tiert werden. Aufgrund dieses Wirkungsmechanismus wäre auch eine Auflösung der Harnsäuresteine denkbar. Eine gültige und schlüssige Interpretation der Harnsäuresteinauflösung nach oraler Medikation der oben erwähnten Substanzen ist aber nach dem gegenwärtigen Stand des heutigen Wissens noch nicht möglich.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse verschiedener Untersuchungen an 33 Harnsäuresteinen der harnleitenden Wege mitgeteilt. Im einzelnen betrafen sie:

1. die Durchführung von Röntgenaufnahmen von Harnsäuresteinen
2. die Herstellung von Schliffpräparaten von Harnsäuresteinen
3. die chemische Analyse von Harnsäuresteinen
4. die Röntgenstrukturanalyse von synthetischer Harnsäure (E. MERCK), der monoklinen und orthorhombischen Harnsäuremodifikation und von Harnsäuresteinen
5. die Lösbarkeitsuntersuchungen von synthetischer Harnsäure (E. MERCK), der monoklinen und orthorhombischen Harnsäuremodifikation und von Steinpulvern kristallographisch verschiedener Harnsäuresteine.

Die wichtigsten Untersuchungsbefunde ergab die Röntgenstrukturanalyse an den 33 Harnsäuresteinen. Es zeigte sich, daß die Harnsäuresteine in zwei kristallographisch verschieden Formen vorliegen, und zwar lagen 24 Harnsäuresteine in einer monoklinen Form vor und neun Harnsäuresteine in einer monoklin-orthorhombischen Mischform. Ferner wurde durch die Röntgenstrukturanalyse die synthetische Harnsäure der Firma E. MERCK als die stabile monokline Modifikation identifiziert. Während die aus der synthetischen Harnsäure (E. MERCK) hergestellte orthorhombische Form instabil ist und sich durch Dehydration in die stabile monokline Harnsäure wieder umlagert, bildet die in den menschlichen Steinen vorkommende orthorhombische Harnsäure bei Anwesenheit der monoklinen Harnsäure anscheinend stabile Kristalle.

Bei den in vitro durchgeführten Lösbarkeitsuntersuchungen ergab sich eine schlechtere Lösbarkeit der monoklinen Harnsäure gegenüber der orthorhombischen Harnsäure bzw. dem monoklin-orthorhombischen Harnsäuresteinpulver. Nach Zusatz von Lösungen, die klinisch bei Harnsäuresteinpatienten zu einer Litholyse geführt hatten, ergab sich in vitro keine Änderung der Lösbarkeit der synthetischen Harnsäure (E. MERCK), der monoklinen und orthorhombischen Harnsäuremodifikation und der Harnsäuresteinpulver.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALLYN, R. E.: Uric acid calculi.
J. Urol., Baltimore 78: 314-317
(1957).
2. ARMSTRONG, W. A. and GREENE, F. G.: Uric acid calculi: with particular
reference to determinations of uric
acid content of blood.
J. Urol., Baltimore 70: 545-547
(1953).
3. ATSMON, A.; Uric acid stones: a study of 58
FRANK, M.; patients.
LAZEBNIK, J.; J. Urol., Baltimore 84: 167-176
KOCHWA, S. and (1960).
VRIES, A. de:
4. ATSMON, A.; Dissolution of renal uric acid stones
VRIES, A. de a. o.: by oral alkalinization and large
fluid intake in a patient suffering
from gout.
Amer. J. Med. 27: 167-179 (1959).
5. ATSMON, A.; Uric acid lithiasis
VRIES, A. de and (Elsevier, Amsterdam/London/New York
FRANK, M.: 1963).
6. AZAROFF, L. V. v. and The powder method in x-ray crystallo-
BUERGER, M. J.: graphy
(Mc Graw-Hill, New York/Toronto/Lon-
don 1958).
7. BADENOCH, A. W.: Uric acid stone formation.
Brit. J. Urol. 32: 374-382 (1960).
8. BAENSCH, W.: cit. BOSHAMER (1961).
9. BERGMANN: cit. KARRER (1959).
10. BIBUS, B.: Auflösung großer Uratsteine des
Nierenbeckens durch konservative
Maßnahmen.
Wien. klin. Wschr. 72: 268-270 (1960)

11. BIBUS, B.: Zur Zitronentherapie der Uratsteine.
Z. Urol. 54: 368 (1961).
12. BIBUS, B.: Beitrag zur Zitronentherapie der
Uratsteine.
Urol. int. 14: 28-41 (1962)
13. BIBUS, B. und
JUNG, A.: Vortrag vor dem Kongr. dtsh. Ges.
Urol. in Wien 1963.
14. BOSHAMER, K.: Morphologie und Genese der Harnsteine;
in Hb. Urol. X: Die Steinerkrankungen,
pp. 1-153 (Springer, Berlin/Göttingen/
Heidelberg 1961).
15. BRANDENBERGER, E.;
QUERVAIN, F. de und
SCHINZ, H. R.: Röntgenographische und mikroskopisch-
kristalloptische Untersuchungen an
Harnsteinen.
Helv. med. Acta 14: 195-211 (1947)
16. BROSIG, W.;
KLOSTERHALFEN, H. und
KAUFMANN, J.: Zum Problem der Steinauflösung.
Z. Urol. 54: 245 (1961)
17. BRUN, A.: Arch. Sci. Phys. Nat. 7: 284 (1899);
cit. RINGERTZ (1965)
18. DIETRICH, A.: Pathologische Anatomie; Bd. 2, p. 318
(Zürich 1948).
19. DSCHU-YÜ-BI: Vergleichende röntgenographische und
chemische Untersuchungen über den Bau
von Harnsteinen;
med. Diss. Göttingen (1933).
20. EPPRECHT, W. und
SCHINZ, H. R.: Ergebnisse der Feinstrukturuntersu-
chungen von Blasensteinen aus dem
vorderen Orient.
Schweiz. med. Wschr. 80: 792-795
(1950).
21. GASSER, G.;
BRAUNER, K. und
PREISINGER, A.: Das Harnsteinproblem I.
Z. Urol. 49: 148-158 (1956).

22. GASSER, G.;
BRAUNER, K. und
PREISINGER, A.: Die Konkrementbildungen der Blase
und das Harnsteinproblem II.
Z. Urol. 50: 445-453 (1957).
23. GEIGY, Documenta: Wissenschaftliche Tabellen; 6. Aufl.
(1960).
24. GUDZENT, F.: Physikalisch-chemische Untersuchungen
über das Verhalten der harnsauren
Salze in Lösungen.
Z. Physiol. Chem. 56: 150 (1908).
25. GUDZENT, F.: Das Harnsäureproblem in der Medizin.
Z. klin. Med. 99: 20 (1924).
26. HAMMARSTEN, G.: Nordisk Medicin 7: 1329 (1940);
cit. JENSEN (1941 b).
27. HINSBERG, K. und
GEINITZ, W.: Harnsteine: Konkreme;te;
in HOPPE-SEYLER/THIERFELDERs Hb. d.
physiol. u. path. chem. Analyse,
vol. V, pp. 427-436 (Springer, Berlin/
Göttingen/Heidelberg 1953).
28. HIS, W. and PAUL, T.: Z. Physiol. Chem. 31: 65 (1900);
cit. NORTON et al. (1954).
29. HÖSLI, P. O.: Über Genese und Aufbau von Harn-
steinen;
med. Diss. Zürich (1957).
30. JENSEN, A. T.: On concrements from the urinary
tract II.
Acta chir. scand. 84: 207-224 (1941a).
31. JENSEN, A. T.: On concrements from the urinary
tract III.
Acta chir. scand. 85: 473-485 (1941b).
32. JENSEN, A. T. und
THYGESEN, J. E.: Über die Phosphatkonkremente der
Harnwege.
Z. Urol. 32: 659-666 (1938).
33. JUNG, A.: Über den Einfluß der H-Ionenkonzentra-
tion auf die Löslichkeit der Harnsäure
Helv. chim. Acta 5: 688 (1922) und
6: 562 (1923).

34. KARLSON, P.: Lehrbuch der Biochemie für Naturwissenschaftler und Mediziner (Thieme, Stuttgart 1962).
35. KARRER, P.: Lehrbuch der organischen Chemie (Thieme, Stuttgart 1959).
36. KOLLWITZ, A. A.: Untersuchungen zur Entstehung und Behandlung der Harnsäuresteine; med. Habil. Berlin, FU (1964).
37. KRÜCHE, A.: Über Entstehung und Struktur der Uratsteine; med. Diss. Jena (1879).
38. LAGERGREN, C.: Biophysical investigations of urinary calculi. An x-ray crystallographic and microradiographic study; med. Diss. Stockholm (1956).
39. MATOUSCHEK, E.: Vortrag vor der Schweizer Sektion des Collège International de Chirurgiens am 19. 4. 1966 in München.
40. MEYER, J.: Über die Ausfällung von Sedimenten und die Bildung von Konkrementen in den Harnwegen. Z. klin. Med. 111: 613-685 (1929).
41. NEFF, H.: Grundlagen und Anwendung der Röntgenfeinstrukturanalyse (Oldenbourg, München 1959).
42. NETTER, H.: Theoretische Biochemie (Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1959).
43. NORTON, D. R.;
PLUNKETT, M. A. and
RICHARDS, F. A.: Spectrophotometric determination of uric acid and some redeterminations of its solubility. Analyt. Chem. 26: 454- 457 (1954).
44. NOSTER, K.: Mikroskopische Untersuchungen über den Bau der Harnsteine; med. Diss. Breslau (1936).

45. PHILIPSBORN, H. v.: Mineralogische Untersuchung der Harnsteine.
Fortschr. Mineral. 31: 62-66 (1952).
46. PHILIPSBORN, H. v.: Zur Harnogenese aus der Sicht des Mineralogen.
Urol. int. 7: 28-45 (1958).
47. PRIEN, E. L.: Studies in urolithiasis: II. Relationships between pathogenesis, structure and composition of calculi.
J. Urol., Baltimore 61: 821-836 (1949).
48. PRIEN, E. L.: Studies in urolithiasis: III. Physico-chemical principles in stone formation and prevention.
J. Urol., Baltimore 73: 627-652 (1955).
49. PRIEN, E. L. and FRONDEL, C.: Studies in urolithiasis: I. The composition of urinary calculi.
J. Urol., Baltimore 57: 949-994 (1947).
50. RAUEN, H. M.: Biochemisches Taschenbuch;
I. Teil, 2. Aufl., pp. 854-855 und p. 876 (Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1964).
51. RINGERTZ, H.: Optical and crystallographic data of uric acid and its dihydrate.
Acta cryst. 19: 286-287 (1965).
52. RINGERTZ, H.: The molecular and crystal structure of uric acid.
Acta cryst. 20: 397 (1966).
53. RÖMPP, H.: Chemie-Lexikon;
Bd. II G-O, 5. Aufl., p. 2073 (Franckh, Stuttgart 1962).
54. SAGEL, K.: Tabellen zur Röntgenstrukturanalyse (Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1958).

55. SAUPE, E.: Röntgendiagramme von menschlichen Körpergeweben und Konkrementen. Fortschr. Röntgenstr. 44: 204-210 (1931).
56. SCHEELE, K.: cit. KARRER (1959).
57. SCHLECHT: cit. BOSHAMER (1961).
58. SCHMELZ, W.: Ein weiterer Fall von Auflösung von Uratsteinen. Z. Urol. 54: 231-232 (1961).
59. SORRENTINO, F.: Experimentelle Untersuchungen über Möglichkeiten einer biologischen Behandlung der Harnsäuresteine. Z. Urol. 52: 281-291 (1959).
60. SPAETH: Tabelle 4; in LUTZ und SCHUGTs Atlas d. Mikr. der Harnsedimente (Stuttgart 1943); cit. BOSHAMER (1961).
61. TAUPITZ, E.: Über die Zitronensäureausscheidung unter normalen und pathologischen Verhältnissen der Niere. Verh. Ber. dtsh. Ges. Urol., Köln 1961, p. 206 (Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1962).
62. ULTZMANN, R.: Die Harnkonkretionen des Menschen (Wien 1882).
63. WATERS, R. C. and SHAW, E. H. Jr.: The unit-cell dimensions of uric acid. Proc. S. Dakota Acad. Sci. 35: 83 (1956), (Publ. 1957); cit. Chem. Abstr. 51: 8504 c (1957).
64. WESTPHAL, W. E.: Lehrbuch der Physik (Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1963).
65. WINCHELL, A. N.: The optical properties of organic compounds (Univ. Wis. Press, Madison 1943); cit. PRIEN and FRONDEL (1947). - 2 nd Ed. (Acad. Press, New York 1954); cit. RINGERTZ (1965).

Herrn Priv. Doz. Dr. med. Dr. rer. nat. Erich MATOUSCHEK
danke ich für die Überlassung des Themas und für seine
Unterstützung während der Durchführung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. rer. nat. Walter HOPPE, Direktor der Abteilung
für Röntgenstrukturforschung am Max-Planck-Institut für
Eiweiß- und Lederforschung, gilt mein aufrichtiger Dank für
sein großzügiges Entgegenkommen bei der Durchführung der
Untersuchungen.

Herrn Dr. rer. nat. Robert HUBER danke ich herzlich für
seine stete Hilfsbereitschaft und seine Ratschläge während
der Durchführung der Experimente.

Auch den anderen Damen und Herren aus dem Arbeitskreis von
Herrn Prof. Dr. W. Hoppe, die mir bei der Durchführung meiner
Untersuchungen behilflich waren, möchte ich an dieser Stelle
nochmals herzlich danken.

LEBENS LAUF .

Am 10. Dezember 1942 wurde ich, Hannelore Herrig, als Tochter des Bauingenieurs Nikolaus Herrig und seiner Ehefrau Albertine, geborene Walter, in München geboren. Nach vierjährigem Besuch der Agilolfinger-Volksschule und neunjährigem Besuch des Städtischen Luisengymnasiums in München legte ich am 19. Juli 1961 die Reifeprüfung ab. Im Wintersemester 1961/62 immatrikulierte ich mich an der naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität München. Nach einem Semester Mathematikstudium begann ich im Sommersemester 1962 mit dem Studium der Medizin. Am 26. Oktober 1962 legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 27. Februar 1964 die ärztliche Vorprüfung in München ab. Die ärztliche Prüfung bestand ich am 28. Juni 1967.

